

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОКСИМЕД
(LEVOXIMED)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину (у формі левофлоксацину гемігідрату) 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілметилцелюлоза, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

склад плівкового покриття: Опадрі® II жовтий (85G32281): спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, лецитин, заліза оксид жовтий (E 172), IА63400/IC07484 тальк/заліза оксид червоний (E 172) (3:1).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: продовгуваті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-персикового кольору з розподільчою рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S (-) енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

Механізм дії

Як антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомерази IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові ($C_{\max}$) або площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та мінімальної інгібуючої концентрації (MIK).

Механізм розвитку резистентності

Стійкість до левофлоксацину розвивається поетапно завдяки мутації сайту-мішені в топоізомеразах II типу, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як бар'єри проникнення (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*) та ефлюксні механізми, можуть також впливати на чутливість до левофлоксацину.

Спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. З огляду на механізм дії, зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

-

Контрольні точки

Рекомендовані EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) контрольні точки MIK для левофлоксацину, за якими відрізняють чутливі мікроорганізми від мікроорганізмів з помірною чутливістю та мікроорганізми з помірною чутливістю від резистентних мікроорганізмів, представлені у нижченаведеній таблиці для тестування MIK (мг/л).

Клінічні межові значення MIK EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0, 01-01-2020)

Патогенні	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Коагулазонегативні стафілококи</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ мг/л	$> 0,125$ мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola</i> та <i>urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л

¹ Лише неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

² Висновок про чутливість можна зробити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів, і бажано отримати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що користь препарату, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії:

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, *группи C і G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії:

Eikenella corrodens, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаеробні бактерії:

Peptostreptococcus.

Інші:

Chlamydophila pneumoniae, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Непостійно чутливі (набута резистентність >10 %)

Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний*, *Staphylococcus coagulase spp*.

Аеробні грамнегативні бактерії:

Acinetobacter baumannii, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Анаеробні бактерії:

Bacteroides fragilis.

Природно резистентні штами

Грампозитивні аероби:

Enterococcus faecium.

* стійкі до метициліну *S.aureus* можуть мати стійкість до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального застосування левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується,

максимальна концентрація у плазмі досягається через 1-2 години. Абсолютна біодоступність становить 99-100 %. Вживання їжі дещо впливає на його всмоктування. Стабільні показники досягаються протягом 48 годин після застосування 500 мг левофлоксацину 1-2 рази на добу.

Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном плазми крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після одноразової і повторної дози 500 мг, що вказує на добрий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Встановлено, що левофлоксацин проникає у слизову оболонку бронхів, рідину епітеліальної вистилки, альвеолярні макрофаги, тканини легень, шкіру (вміст пухирів), тканини передміхурової залози та в сечу. Однак проникність левофлоксацину у спинномозкову рідину є слабкою.

Метаболізм

Левофлоксацин метаболізується незначною мірою. Метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид, які становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється із сечею. Молекула левофлоксацину є стереохімічно стабільною і не зазнає інверсії хіральної структури.

Виведення

Після перорального застосування левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % введеної дози). Середній уявний загальний кліренс левофлоксацину після застосування однієї дози 500 мг становить $175 \pm 29,2$ мл/хв. Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів.

Лінійність

Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці в діапазоні від 50 до 1000 мг.

Особливі популяції

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення і кліренс креатиніну, а період напіввиведення збільшується.

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового перорального прийому дози 500 мг.

Cl_{cr} [мл/хв]	< 20	20-49	50-80
Cl_R [мл/хв]	13	26	57
$t_{1/2}$ [год]	35	27	9

Пацієнти літнього віку

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

Гендерні відмінності

Окремий аналіз щодо пацієнтів жіночої та чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі пацієнта. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування наступних інфекційних захворювань (див. розділи «Фармакологічні властивості» (Фармакодинаміка) та «Особливості застосування») у дорослих:

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки (постконтактна профілактика та лікування) (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування нижчезазначених інфекцій, коли застосування інших бактеріальних засобів, які зазвичай призначаються для початкового лікування даних інфекцій, неможливе:

- гострий бактеріальний синусит;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, у тому числі хронічного бронхіту;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
- неускладнений цистит (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарат можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування левофлоксацином для ін'єкційного застосування.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до інших компонентів препарату.

- Епілепсія.
- Ушкодження сухожилля, пов'язані з попереднім застосуванням фторхінолонів.
- Дитячий вік (до 18 років).
- Вагітність.
- Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній та алюміній, диданозин

Можливе значне зменшення абсорбції левофлоксацину при його одночасному застосуванні з солями заліза та антацидами, що містять магній чи алюміній, диданозидом (лише для форм, які містять буферні агенти алюмінію або магнію). Одночасне застосування фторхінолонів із мультивітамінами, які містять цинк, призводить до зниження їх абсорбції при пероральному прийомі. Левофлоксацин слід приймати не менш ніж через 2 години після застосування препаратів, що містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, або антациди, що містять магній або алюміній. Кальцію карбонат мінімально впливав на абсорбцію левофлоксацину при пероральному застосуванні.

Сукральфат

Можливе значне зменшення біодоступності левофлоксацину при їх одночасному застосуванні. Сукральфат слід приймати через 2 години після прийому левофлоксацину.

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), інші засоби, які зменшують судомний поріг

Можливе суттєве зниження судомного порога при їх одночасному застосуванні. Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Концентрація левофлоксацину при застосуванні з фенбуфеном була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид, циметидин та інші засоби, що впливають на каналцеву секрецію

Можливе зменшення елімінації левофлоксацину (через блокування його каналцевої секреції) при їх одночасному застосуванні. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується при застосуванні циметидину на 24 %, пробенециду – на 34 %. Однак у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності не мали клінічної значимості. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Циклоспорин

Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 %.

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) повідомлялося про підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Слід здійснювати контроль показників коагуляції при одночасному застосуванні левофлоксацину та антагоністів вітаміну К.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Можливе подовження інтервалу QT при їх одночасному застосуванні. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, які здатні подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні засоби).

Інші взаємодії

Не зафіксовано впливу левофлоксацину при його застосуванні одночасно з карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Не зафіксовано впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є маркерним субстратом для ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування лікарського засобу пацієнтам із серйозними побічними реакціями на хінолон або фторхінолонвмісні засоби в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів слід розпочинати лише у разі відсутності альтернативного лікування та ретельної оцінки користь/ризик (див. також розділ «Протипоказання»).

Ризик резистентності

Для метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим препарат не рекомендований для лікування інфекцій, відомим чи підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

Препарат можна застосовувати для лікування гострого бактеріального синуситу та загострення хронічного бронхіту, якщо ці інфекції були діагностовані відповідним чином.

Резистентність до фторхінолонів у *Escherichia coli* (найбільш частого збудника інфекцій сечовивідних шляхів) варіює у різних країнах. При призначенні фторхінолонів слід враховувати місцеву поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

У разі легеневої форми сибірської виразки застосування ґрунтується на даних сприйнятливості *in vitro* *Bacillus anthracis* та експериментальних даних на тваринах, а також на обмежених даних щодо застосування людям. Лікарі повинні враховувати національні та/або міжнародні документи консенсусу щодо лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

При застосуванні хінолонів та фторхінолонів дуже рідко повідомляли про випадки тривалих (місяці або роки), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій з

боку різних, іноді декількох, систем організму (скелетно-м'язової, нервової системи, психіки та органів чуття) незалежно від віку та наявності факторів ризику. У разі розвитку перших симптомів та ознак будь-якої серйозної побічної реакції слід негайно припинити застосування препарату та звернутися до лікаря.

Тендиніт та розриви сухожилля

Тендиніт та розрив сухожилля (не обмежуючись ахіловим сухожиллям, іноді двобічним, можуть виникати протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомляли, навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією цілісних органів та пацієнтів, які одночасно застосовують кортикостероїди. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування препаратом слід припинити, а також слід розглянути альтернативне лікування. Пошкоджено кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Ризик міоклонусу

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які застосовували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час або після застосування левофлоксацину (навіть протягом декількох тижнів після лікування) може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Захворювання, обумовлене *Clostridium difficile*, за своєю тяжкістю може варіювати від легкого до небезпечного для життя ступеня; найбільш тяжкою його формою є псевдомембранозний коліт. У зв'язку з цим важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких на тлі лікування левофлоксацином або після нього розвивається серйозна діарея. Якщо підозрюється захворювання, обумовлене *Clostridium difficile*, слід негайно припинити застосування препарату та одразу розпочати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, у цій клінічній ситуації протипоказані.

Застосування пацієнтам, схильним до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і спричинити судоми. Препарат протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Як і інші хінолони, препарат слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього НПЗП або лікарськими засобами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін. У разі появи судом лікування препаратом слід припинити.

Застосування пацієнтам із недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому препарат їм слід застосовувати з обережністю та моніторити можливе виникнення гемолізу.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих із порушеннями функції нирок (нирковою недостатністю).

Реакції гіперчутливості

Під час застосування левофлоксацину можливий розвиток серйозних, потенційно летальних реакцій гіперчутливості (від ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку), навіть після застосування першої дози. При виникненні таких реакцій слід негайно припинити застосування препарату, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі бульозні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона та медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). При призначенні препарату пацієнта слід попередити про можливі ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно контролювати їх. У разі розвитку ознак та симптомів, що свідчать про такі реакції, слід негайно припинити застосування препарату і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта виникли тяжкі шкірні побічні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта ні в якому разі не повинно повторюватися у будь-який час.

Ризик дисглікемії

Під час застосування хінолонів, у тому числі левофлоксацину, особливо пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які одночасно приймають пероральні гіпоглікемічні засоби (у тому числі глібенкламід) чи інсулін, повідомлялося про зміни рівня глюкози у крові (гіперглікемія, гіпоглікемія). Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. Під час застосування препарату пацієнтам, хворим на цукровий діабет, слід контролювати рівень глюкози у плазмі крові (див. розділ «Побічні реакції»). При зміні рівня глюкози в плазмі крові у пацієнта застосування препарату слід негайно припинити та розглянути можливість проведення альтернативної терапії антибіотиками не з групи фторхінолонів.

Фотосенсибілізація

Під час застосування левофлоксацину у рідких випадках можливий розвиток фотосенсибілізації. Пацієнтам не рекомендується піддаватися дії сильних сонячних променів чи штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час застосування препарату та протягом 48 годин після припинення його застосування.

Застосування пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну K

Унаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин одночасно з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), у разі одночасного застосування цих лікарських засобів слід здійснювати моніторинг за коагуляційними тестами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні порушення

Під час застосування хінолонів, у тому числі левофлоксацину, повідомлялося про психотичні реакції. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину. У разі, якщо у пацієнта виникають ці реакції, застосування препарату слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Препарат з обережністю застосовувати пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, наприклад такими:

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні засоби);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомagneмія);
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти жіночої статі та пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, які подовжують інтервал QT. Препарат слід з обережністю застосовувати таким категоріям пацієнтів.

Периферична нейропатія

При застосуванні хінолонів та фторхінолонів повідомляли про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі розвитку симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, слід звернутися до лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення

При застосуванні левофлоксацину зафіксовано випадки некротичного гепатиту аж до печінкової недостатності, що становить загрозу для життя, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом. Слід припинити застосування препарату та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж чи біль у ділянці живота.

Загострення міастенії гравіс

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із міастенією гравіс. При застосуванні фторхінолонів у післяреєстраційний період повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання, у пацієнтів з міастенією гравіс. Препарат не

рекомендується застосовувати пацієнтам із міастенією гравіс в анамнезі.

Порушення зору

Якщо під час застосування препарату спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога.

Суперінфекція

При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривалому, можливий розвиток опортуністичних інфекцій та ріст резистентних мікроорганізмів. Якщо під час застосування препарату розвивається суперінфекція, слід вжити належних заходів.

Вплив на лабораторні дослідження

У пацієнтів, які застосовували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати аналізу на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, тому можливий хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів, хворих на туберкульоз.

Аневризма/дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомляли про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику чи сприятливих умов:

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит або додатково
- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково
- при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит). Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

Ризик гострого панкреатиту

У пацієнтів, які застосовують левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Слід негайно обстежити пацієнтів, які відчують нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання. При підозрі на гострий панкреатит застосування лікарського засобу слід припинити. У разі підтвердження діагнозу, застосування лікарського засобу поновлювати не можна. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутилася недостатність кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на будь-яке з цих порушень слід контролювати результати аналізу крові. У разі отримання аномальних результатів слід розглянути питання щодо припинення лікування левофлоксацином.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені. Дослідження тварин не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну токсичність.

Через відсутність досліджень за участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, препарат протипоказаний у період вагітності. Якщо під час лікування препаратом настає вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Період годування груддю

Даних щодо виділення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються в грудне молоко. Через відсутність досліджень за участю людей і можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, препарат протипоказаний у період годування груддю.

Фертильність

Левофлоксацин не призводив до розладів фертильності та репродуктивної функції у тварин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Левофлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, обумовлювати підвищений ризик у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування. Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати препарат можна незалежно від вживання їжі.

Препарат слід застосовувати щонайменше за 2 години до або після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, диданозину (лише для форм, які містять алюміній або магній у буферних засобах) та сукральфату.

Препарат можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування левофлоксацином, розчином для інфузій, використовуючи при цьому такі ж дозування.

Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника.

Рекомендоване дозування.

Таблиця 2

Пацієнти з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну – понад 50 мл/хв)

Показання	Добова доза (залежно від тяжкості)	Тривалість лікування (залежно від тяжкості)
Гострий бактеріальний синусит	500 мг 1 раз на добу	10-14 діб
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, у тому числі хронічного бронхіту	500 мг 1 раз на добу	7-10 діб
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази на добу	7-14 діб
Гострий пієлонефрит	500 мг 1 раз на добу	7-10 діб
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз на добу	7-14 діб
Неускладнений цистит	250 мг 1 раз на добу	3 доби
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу	28 діб
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500 мг 1-2 рази на добу	7-14 діб
Легенева сибірська виразка	500 мг 1 раз на добу	8 тижнів

Таблиця 3

Пацієнти з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну – менше 50 мл/хв)

	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
Кліренс креатиніну	перша доза – 250 мг;	перша доза – 500 мг;	перша доза – 500 мг;
50-20 мл/хв	наступні – 125 мг/ 24 години	наступні – 250 мг/ 24 години	наступні – 250 мг/ 12 годин

19-10 мл/хв	наступні - 125 мг/ 48 годин	наступні - 125 мг/ 24 години	наступні - 125 мг/ 12 годин
< 10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД ¹)	наступні - 125 мг/ 48 годин	наступні - 125 мг/ 24 години	наступні - 125 мг/ 24 години

¹ Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) додаткові дози не потрібні.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Таким пацієнтам корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці та виводиться переважно нирками.

Пацієнти літнього віку

Якщо функція нирок не порушена, немає потреби в корекції дози таким пацієнтам.

Діти.

Препарат протипоказаний дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Симптоми: порушення з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, міоклонус, галюцинації та тремор); порушення з боку травної системи (нудота та ерозія слизових оболонок); можливе подовження інтервалу QT.

Під час постмаркетингових досліджень спостерігали такі побічні дії з боку ЦНС як сплутаність свідомості, конвульсії, галюцинації та тремор.

Лікування: симптоматична терапія. Слід здійснювати моніторинг ЕКГ, оскільки можлива пролонгація інтервалу QT. Для захисту слизової шлунка застосовують антацидні засоби. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначалася за допомогою таких критеріїв: дуже часто (> 1/10), часто (від > 1/100 до < 1/10), нечасто (від > 1/1000 до < 1/100), рідко (від > 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (> 1/10000), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Інфекції та інвазії:

нечасто - грибкові інфекції (включаючи гриби роду *Candida*), резистентність патогенних мікроорганізмів.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто – лейкопенія, еозинофілія; рідко – нейтропенія, тромбоцитопенія; частота невідома – недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, агранулоцитоз, гемолітична анемія, панцитопенія.

З боку імунної системи:

рідко – реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; частота невідома – анафілактичний/анафілактоїдний шок* (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи:

частота невідома – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

З боку метаболізму та харчування:

нечасто – анорексія; рідко – гіпоглікемія (в основному у пацієнтів, хворих на цукровий діабет); частота невідома – гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку психіки**:*

часто – безсоння; нечасто – тривожність, сплутаність свідомості, нервовість; рідко – психотичні реакції (включаючи галюцинації, параною), депресія, ажитація, незвичайні сновидіння, нічні жахи; частота невідома – делірій, психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою (включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій) (див. розділ «Особливості застосування»), манія.

*З боку нервової системи**:*

часто – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість, тремор, дисгевзія; рідко – судоми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам'яті; частота невідома – периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія, паросмія (включаючи аносмію), дискінезія, екстрапірамідні розлади, агеvзія, синкопе, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

*З боку органів зору**:*

рідко – зорові порушення, такі як затуманення зору; частота невідома – тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт.

*З боку органів слуху та рівноваги**:*

нечасто – вертиго; рідко – шум у вухах; частота невідома – порушення слуху, втрата слуху.

*З боку серця***:*

рідко – тахікардія, відчуття серцебиття; частота невідома – шлуночкова тахікардія (що може призводити до зупинки серця), шлуночкова аритмія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування»: Подовження інтервалу QT та «Передозування»).

*З боку судин***:*

рідко – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи:

нечасто – диспное; частота невідома – бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку травного тракту:

часто – діарея, блювання, нудота; нечасто – абдомінальний біль, диспепсія, метеоризм, запор; частота невідома – геморагічна діарея, що може свідчити про ентероколіт (включаючи псевдомембранозний коліт) (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи:

часто – підвищення показників печінкових ферментів у плазмі крові (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП); нечасто – підвищення рівня білірубіну в плазмі крові; частота невідома – жовтяниця та тяжке ураження печінки (включаючи випадки гострої печінкової недостатності, іноді – летальні), переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит.

*З боку шкіри та підшкірних тканин****:*

нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз; рідко – медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), фіксований медикаментозний висип; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри.

*З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини**:*

нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожиль (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію гравіс (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

З боку нирок та сечовидільної системи:

нечасто – підвищені показники креатиніну в плазмі крові; рідко – гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

*Загальні розлади**:*

нечасто – астенія; рідко – пірексія; частота невідома – біль, у тому числі у спині, грудях та кінцівках.

Серед інших небажаних побічних реакцій, що асоціюються з прийомом фторхінолонів, – напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

*Анафілактичні та анафілактоїдні реакції іноді можливі навіть після застосування першої дози.

** У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно

від наявних факторів ризику, повідомляли про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька одразу, системи організму та органи чуття (у тому числі реакції, такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгія та порушення концентрації уваги, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху) (див. розділ «Особливості застосування»).

***У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомляли про випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

**** Реакції з боку шкіри та слизової оболонки іноді можливі навіть після застосування першої дози.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

7 таблеток у блістері; 1 блістер у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна /

WORLD MEDICINE LLC, Ukraine.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина /

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S., Turkey.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.