

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.10.2019 № 2004
Реєстраційне посвідчення
№ UA/2397/01/01
№ UA/2397/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.03.2021 № 548

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОЦИН 250
(LEVOFLOXIN 250)

ЛЕВОФЛОЦИН 500
(LEVOFLOXIN 500)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 таблетка «Левовлоцину 250» містить левофлоксацину напівгідрату у перерахуванні на левофлоксацин 250 мг;

1 таблетка «Левовлоцину 500» містить левофлоксацину напівгідрату у перерахуванні на левофлоксацин 500 мг;

допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, кремнію діоксид колоїдний водний, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, магнію стеарат, покриття для нанесення оболонки Opadry II Yellow (заліза оксиди Е 172, поліетиленгліколь, спирт полівініловий, хіноліновий жовтий Е 104, тальк, титану діоксид Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, «Левовлоцин 250» – без риси, «Левовлоцин 500» – з рискою.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб має широкий спектр антимікробної дії. Швидкий бактерицидний ефект забезпечується через пригнічення левофлоксацином бактеріального ферменту ДНК-гірази, що належить до II типу топоізомераз. У результаті порушується об'ємна структура ДНК бактерій і блокується їх поділ.

Спектр активності левофлоксацину включає нижченаведені мікроорганізми.

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus methi-S*, *Staphylococcus haemolyticus methi-S*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci group C, G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae peni-I/S/R*, *Streptococcus pyogenes*.

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae ampi-S/R*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis b+/b-*, *Morganella morganii*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Анаероби: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*.

Інші: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma*, *H. pylori*.

До дії препарату непостійно чутливі:

– грампозитивні аероби: *Staphylococcus haemolyticus methi-R*;

– грамнегативні аероби: *Burkholderia cepacia*;

– анаероби: *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotamicron*, *Bacteroides vulgaris*, *Clostridium difficile*.

До дії препарату резистентні:

– грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus methi-R*.

Подібно до інших фторхінолонів, левофлоксацин неактивний щодо спірохет.

Види, які можуть набувати резистентності

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метициліночутливі, коагулазонегативні *Staphylococcus spp.*

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

Анаероби: *Bacteroides fragilis*.

Природно резистентні штами

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecium*.

Механізм розвитку резистентності

Стійкість до левофлоксацину розвивається у вигляді ступеневої мутації сайту-мішені в обох типів топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як проникність (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*), і механізми відтоку можуть також впливати на чутливість до левофлоксацину.

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

Межові концентрації антибіотика (або граничні значення діаметра зони пригнічення росту мікроорганізму).

EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) рекомендує МІК (мінімальну інгібуючу концентрацію) левофлоксацину для визначення чутливості опосередковано чутливих організмів та опосередковано резистентних мікроорганізмів.

Таблиця 1

Клінічно визначені EUCAST МІК левофлоксацину (версія 2.0, 2012-01-01)

Збудник	Чутливий	Резистентний
Ентеробактерії	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л

<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Граничні значення, не пов'язані з видом ⁴	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

1. Граничні значення левофлоксацину у разі лікування високими дозами.
2. Можливий низький рівень резистентності до фторхінолонів (МІК ципрофлоксацину 0,12–0,5 мг/л), але немає жодних доказів того, що така резистентність має клінічне значення при інфекціях дихальних шляхів, спричинених *H. influenzae*.
3. Штами зі значеннями МІК вище межового значення дуже рідкісні або про них поки що не повідомлялося. Тести ідентифікації і чутливість до антибіотиків на будь-який такий ізолят необхідно повторити і, якщо результат буде підтверджено, ізолят повинен бути направлений до довідкової лабораторії. Доки існують дані, що свідчать про клінічну реакцію для підтверджених ізолятів з МІК вище поточної резистентної контрольної точки, про них необхідно повідомляти.
4. Контрольні точки застосовуються для пероральної дози 500 мг × 1 до 500 мг × 2 та внутрішньовенної дози 500 мг × 1 до 500 мг × 2.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів, тому локальна інформація щодо резистентності дуже важлива, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності, слід вдатися до експертної консультації, коли локальна поширеність резистентності є такою, що доцільність застосування засобу, принаймні відносно деяких видів інфекцій, залишається під питанням.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Левовфлоксацин швидко та майже повністю всмоктується у травному тракті з піком концентрації у плазмі крові, що спостерігається через 1–2 години після прийому.

Абсолютна біодоступність – майже 100 %. Підлягає лінійній фармакокінетиці у діапазоні від 50 до 600 мг. Вживання їжі незначною мірою впливає на всмоктування препарату.

Розподіл. Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить близько 100 л після одноразової і повторної дози 500 мг, що вказує на добрий розподіл в тканинах організму.

Кумуляційний ефект левофлоксацину при дозуванні 500 мг 1 раз на добу не має клінічного значення і може бути знехтуваний. Існує незначна, але передбачувана його кумуляція при дозуванні 500 мг 2 рази на добу. Стабільні показники розподілу досягаються протягом 3 діб.

Розподіл у слизовій бронхів і секреті бронхіального епітелію. Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій бронхів та секреті бронхіального епітелію при дозі вище 500 мг *per os* становила 8,3 мг/г та 10,8 мг/мл відповідно.

Розподіл у тканині легенів. Максимальна концентрація левофлоксацину в тканині легенів при дозі понад 500 мг *per os* становила приблизно 11,3 мг/г та досягалась протягом 4–6 годин після введення. Концентрація в легенях постійно перевищувала таку в плазмі.

Розподіл у рідині пухирів. Максимальна концентрація левофлоксацину в рідині пухирів після прийому 500 мг 1 чи 2 рази на добу становила 4 та 6,7 µг/мл відповідно.

Розподіл у спинномозковій рідині. Левовфлоксацин погано проникає у спинномозкову рідину.

Розподіл у тканині простати. Після перорального прийому 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати становили 8,7 µг/г, 8,2 µг/г

та 2 $\mu\text{г/г}$ відповідно через 2,6 та 24 години; середнє співвідношення концентрації у простаті/плазмі – 1,84.

Концентрація в сечі. Середня концентрація левофлоксацину протягом 8–12 годин після одноразової дози 150, 300 або 500 мг *per os* становила 44,91 та 200 $\mu\text{г/мл}$ відповідно.

Метаболізм.

Левофлоксацин метаболізується незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею.

Виведення. Після перорального введення левофлоксацин виводиться з плазми відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % введеної дози). Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення. Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці в діапазоні від 50 до 600 мг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат призначати дорослим для лікування таких інфекцій:

- гострий бактеріальний риносинусит;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень включаючи бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
- неускладнений цистит.

При вищезазначених інфекціях препарат слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним використовувати антибактеріальні препарати, які зазвичай рекомендуються для початкового лікування даних інфекцій.

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечових шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит;

Препарат також може бути використаний для завершення курсу терапії у пацієнтів, у яких відзначене покращення під час початкового лікування левофлоксацином внутрішньовенно.

Слід звернути увагу на офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати при: підвищеній чутливості до левофлоксацину, до інших хінолонів або до будь-яких компонентів препарату; при епілепсії; пацієнтам зі скаргами на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів;

Дітям;

Жінкам у період вагітності та годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин.

Солі заліза, антациди, що містять магній та алюміній, диданозин.

Всмоктування левофлоксацину суттєво зменшується при одночасному прийомі з антацидами, що містять магній та алюміній, а також з препаратами, що містять солі заліза або з диданозином (диданозин у буферній таблетці з алюмінієм або магнієм). Одночасне застосування фторхінолонів з мультівітамінами, що містять цинк, призводить до зниження їх всмоктування.

Не рекомендується застосовувати препарати, які містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, магніє- або алюмінієвмісні антациди або диданозин

(це стосується лише лікарських форм диданозину з алюмініє- або магнієвмісними буферними засобами), протягом 2 годин до або після прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Солі кальцію мінімально впливають на всмоктування левофлоксацину.

Сукральфат.

Біодоступність левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні з сукральфатом. Якщо пацієнту необхідно отримувати як сукральфат, так і левофлоксацин, проміжок часу між прийомом цих препаратів має становити не менше 2 годин.

Теофілін, фенбуфен та інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Левофлоксацин не впливає на фармакокінетику теофіліну (субстрат CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими агентами, що знижують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину у присутності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид та циметидин.

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину.

Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 %, пробенециду – на 34 %, це тому, що обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інше.

На фармакокінетику левофлоксацину не чинили ніякого клінічно значущого впливу при одночасному застосуванні такі лікарські засоби: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби.

Циклоспорин.

Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при одночасному застосуванні з левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К.

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином) повідомлялося про підвищення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або кровотечі, що можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, здатні подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби).

Інше.

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

Інші форми взаємодії.

Вживання їжі.

Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таким чином, таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

Не рекомендується при застосуванні левофлоксацину вживати алкоголь.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування препарату пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при використанні хінолонів та фторхінолонів. Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризиків.

Метицилінорезистентний S. aureus.

Метицилінорезистентний золотистий стафілокок (MR3C) резистентний до фторхінолонів, у тому числі і до левофлоксацину, тому левофлоксацин не рекомендується призначати для лікування інфекцій, спричинених метицилінорезистентним золотистим стафілококом (MR3C), за винятком випадків, коли підтверджена чутливість мікроорганізму до левофлоксацину.

Частим збудником інфекцій сечовивідних шляхів може бути резистентна до левофлоксацину *E. coli*, що слід взяти до уваги, призначаючи левофлоксацин пацієнтам із захворюваннями сечовивідних шляхів. Лікарям, які призначають терапію, рекомендується враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Левофлоксацин може застосовуватись при лікуванні гострого бактеріального синуситу та загостренні хронічного бронхіту, якщо ці інфекції були належним чином діагностовані.

Нозокоміальна інфекція внаслідок *P. aeruginosa* та тяжкі випадки пневмококової пневмонії можуть вимагати комбінованої терапії.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції.

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримують хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику, повідомляли про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька систем організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психічну та органи чуття). Застосування препарату слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря.

Тендиніт та розриви сухожиль.

Тендиніт та розрив сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям) іноді двосторонній, можуть виникати протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомляли, навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантаціями 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. Пошкоджену кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile.

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час чи після лікування левофлоксацином, включаючи і кілька тижнів після застосування, може бути ознакою хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо підозрюється псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити прийом препарату і застосувати відповідну терапію, включаючи специфічну терапію. Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом.

Хінолони можуть знижувати судомний поріг та провокувати судоми. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі, також (як і інші хінолони) його слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам зі схильністю до судом та з уже існуючими ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії з фенбуфеном та подібними нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або лікарськими засобами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін. У випадку появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

У пацієнтів із латентною або виявленою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази застосування хінолонів може призводити до гемолітичних реакцій, тому застосовувати левофлоксацин таким пацієнтам слід з обережністю, контролюючи стан пацієнта щодо можливої появи гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Оскільки левофлоксацин виділяється в основному нирками, дозу левофлоксацину слід коригувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості).

Левофлоксацин може спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку), навіть після першого застосування. У цьому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до лікаря.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона та медикаментозний висип з еозинofilією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя чи мати летальні наслідки (див. розділ «Побічні реакції»). Призначаючи лікарський засіб, пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми виражених шкірних реакцій та ретельно наглядати за ними. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно відмінити прийом левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Якщо в анамнезі пацієнта на фоні застосування левофлоксацину відмічалися такі серйозні реакції, як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона або DRESS-синдром, повторне призначення лікарського засобу Левофлоцин цьому пацієнту заборонено.

Зміна рівня глюкози у крові.

Як і при застосуванні інших хінолонів, можливі зміни глюкози у крові, включаючи як гіперглікемію, так і гіпоглікемію, особливо у хворих на цукровий діабет, які одночасно застосовують пероральні гіпоглікемічні засоби (глібенкламід) або інсулін. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У хворих на цукровий діабет рекомендовано проводити моніторинг рівня глюкози у крові.

Реакції фоточутливості.

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про випадки фоточутливості. З метою попередження виникнення реакцій фоточутливості пацієнтам, які приймають левофлоксацин, рекомендовано уникати сильного сонячного або штучного ультрафіолетового опромінювання (ультрафіолетові лампи, солярій) під час прийому або протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К.

Через можливе збільшення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або виникнення кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), слід спостерігати за коагуляційними тестами, якщо ці лікарські засоби застосовуються одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції.

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому разової дози левофлоксацину. Якщо у пацієнта виникають такі реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Слід дотримуватися обережності, призначаючи лікарський засіб пацієнтам із психічними розладами чи пацієнтам із психотичними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT.

Слід дотримуватися обережності при призначенні левофлоксацину пацієнтам з факторами ризику пролонгації інтервалу QT, наприклад: пацієнтам із вродженим подовженим інтервалом QT, при одночасному застосуванні препаратів, які подовжують інтервал QT (клас IA та III антиаритмічних засобів, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби); пацієнтам літнього віку; пацієнтам з некоригованим дисбалансом електролітів (гіпокаліємія, гіпомагніємія); пацієнтам з хворобами серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Аневризма аорти та розшарування аорти і регургітація/недостатність серцевого клапана.

У ході епідеміологічних досліджень було встановлено, що при застосуванні фторхінолонів у пацієнтів зростає ризик аневризми аорти та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, а також ризик регургітації аортального та мітрального клапанів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), і про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Фторхінолони слід призначати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та можливостей застосування інших варіантів лікування пацієнтам, які мають сімейний анамнез, обтяжений аневризмою аорти чи вродженою вадою серцевих клапанів, пацієнтам із раніше діагнованими аневризмою аорти та/або розшаруванням аорти, пацієнтам із захворюванням серцевого клапана, а також за наявності інших факторів ризику:

- фактори ризику розвитку як аневризми аорти та/або розшарування аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: порушення з боку сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Ехлерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит;
- фактори ризику розвитку аневризми та розшарування аорти: судинні розлади, такі як артеріт Такаюсу або гігантоклітинний артеріт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми і розшарування аорти та їх розриву підвищений також у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

При появі раптового болю в животі, грудній клітці або у спині у період застосування препарату пацієнтам слід терміново звернутися до лікаря.

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

Периферична нейропатія.

У пацієнтів, які отримували хінолони або фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної нейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно проінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану.

Гепатобіліарні порушення.

Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при застосуванні левофлоксацину, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом. Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж чи болі у ділянці живота.

Міастенія.

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із міастенією гравіс. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційному періоді повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність застосовування підтримки дихання у пацієнтів з міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс в анамнезі.

Розлади зору.

Якщо 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. При розвитку вторинної інфекції необхідно вжити відповідних заходів.

Лабораторні дослідження.

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, і тому може відзначитися хибно негативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Кількість досліджень застосування левофлоксацину у період вагітності обмежена. Дослідження на тваринах не вказують на репродуктивну токсичність. Однак через відсутність досліджень дії на організм людини та з огляду на експериментальні дані, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю.

Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо інформації про екскрецію левофлоксацину у грудне молоко, хоча інші фторхінолони проникають у грудне молоко. Через відсутність досліджень дії на організм людини та на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність.

Левофлоксацин не спричиняє погіршення фертильності або репродуктивної функції у тварин.

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

Такі небажані побічні реакції з боку нервової системи, як запаморочення, сонливість, розлади зору і слуху, порушують здатність концентрувати увагу і швидко реагувати, тому препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які керують транспортними засобами або працюють з механізмами, що вимагають підвищеної уваги.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб приймати 1 або 2 рази на добу незалежно від прийому їжі. Таблетки ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Левофлоксацин слід приймати щонайменше за 2 години до або через 2 години після прийому препаратів, що містять солі заліза, антацидів і сукралфату, оскільки останні можуть зменшити всмоктування препарату.

Загальна доза залежить від типу і тяжкості інфекції, а також чутливості можливого збудника до левофлоксацину. Тривалість лікування становить не більше 14 днів. Рекомендовано продовжувати лікування левофлоксацином протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженої мікробіологічними тестами відсутності збудників.

Таблиця 2

Показання	Добова доза	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування
Гострий бактеріальний риносинусит	500 мг	1 раз	10–14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень включаючи бронхіт	500 мг	1 раз	7–10 днів
Негоспітальна пневмонія	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Неускладнений цистит	250 мг	1 раз	3 дні
Гострий пієлонефрит	500 мг	1 раз	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг	1 раз	7–14 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг	1 раз	28 днів

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну менше 50 мл/хв:

Таблиця 3

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
50–20 мл/хв	перша доза: 250 мг наступні: 125 мг/ 24 години**	перша доза: 500 мг наступні: 250 мг/ 24 години	перша доза: 500 мг наступні: 250 мг/ 12 годин
19–10 мл/хв	перша доза: 250 мг наступні: 125 мг/ 48 годин**	перша доза: 500 мг наступні: 125 мг/ 24 години**	перша доза: 500 мг наступні: 125 мг/ 12 годин**
< 10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД*)	перша доза: 250 мг наступні: 125 мг/ 48 годин**	перша доза: 500 мг наступні: 125 мг/ 24 години**	перша доза: 500 мг наступні: 125 мг/ 24 години**

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

** Застосовувати препарат в іншій лікарській формі з меншим дозуванням.

Дозування для пацієнтів з порушеннями функцій печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо функції нирок не порушені, немає потреби у корекції дози.

Діти. Протипоказано застосовувати дітям, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Симптоми. Найважливіші передбачувані симптоми передозування левофлоксацину стосуються центральної нервової системи (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості, судомні напади, галюцинації, тремор); подовження інтервалу QT, а також реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок.

Лікування. У випадках передозування необхідно здійснювати ретельний нагляд за пацієнтом, включаючи ЕКГ. Лікування – симптоматичне. У випадках очевидного передозування слід призначити промивання шлунка. Для захисту слизової шлунка слід застосовувати антацидні засоби. Відсутній специфічний антидот. Гемодіаліз, включаючи перитонеальний діаліз, неефективні. Немає жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Частота побічних ефектів, зазначених нижче, визначалась за допомогою таких критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$, до $< 1/1000$), дуже рідко ($\geq 1/10000$), невідомо (не можна визначити з наявних даних).

В кожній групі побічні реакції подано в порядку зниження серйозності.

Інфекції та інвазії: нечасто – грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, проліферація інших резистентних мікроорганізмів, порушення нормальної мікрофлори кишечника та розвиток вторинної інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, еозинофілія; рідко – тромбоцитопенія, нейтропенія; невідомо – панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: рідко – ангіоневротичний набряк, гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – анафілактичний/анафілактоїдний шок^a (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи: рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ).

З боку метаболізму та харчування: нечасто – анорексія; рідко – гіпоглікемія, в основному у пацієнтів, хворих на діабет (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – гіперглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки*: часто – безсоння; нечасто – тривожність, неспокій, стани страху, сплутаність свідомості, нервовість; рідко – психотичні реакції (в т. ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, незвичайні сновидіння, нічні кошмари; невідомо – психотичні реакції з самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи*: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку); рідко – судоми (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія; невідомо – периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), порушення нюху (паросмія), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія (порушення координації рухів), екстрапірамідні розлади, агевзія, синкопе (непритомність), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

З боку органів зору*: рідко – зорові порушення, такі як затуманення зору, нечіткість зору (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів слуху та рівноваги: нечасто – вертиго; рідко – шум у вухах; невідомо – втрата слуху, порушення слуху.

*З боку серцево-судинної системи**:* рідко – тахікардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпотензія; невідомо – шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця, шлуночкова аритмія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT» та «Передозування»).

З боку дихальної системи: нечасто – задишка (диспное); невідомо – бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку травної системи: часто – діарея, блювання, нудота; нечасто – абдомінальний біль, диспепсія, метеоризм/здуття живота, запор; невідомо – діарея геморагічна, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: часто – підвищення показників печінкових ензимів (аланінамінотрансфераза (АЛТ)/аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза, гамма-глутамінтранспептидаза, (ГГТП)); нечасто – підвищення рівня білірубіну в крові; невідомо – жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів з важкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин^b: нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз; рідко – медикаментозний висип з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром); невідомо – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію гравіс (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового: див. розділ «Особливості застосування»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

З боку нирок та сечовивідної системи: нечасто – підвищені показники креатиніну в сироватці крові; рідко – гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади:* нечасто – астенія; рідко – підвищення температури тіла (пірексія); невідомо – біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

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

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

*Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалої (до місяців або років) інвалідизації та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні, іноді декілька, систем організму (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресією, втратою пам'яті, порушеннями сну, порушенням слуху, зору, смаку та запаху) у зв'язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від наявних факторів ризику.

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

Інші побічні реакції, асоційовані із застосуванням фторхінолонів:

- напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 5 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

Дата останнього перегляду. 23.03.2021

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.