

## **Склад**

*діюча речовина:* levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину (у вигляді левофлоксацину гемігідрату) 250 мг або 500 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, повідон К-30, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, пропіленгліколь, покриття Protectab HP-1: гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* продовгуваті двоопуклі таблетки жовтого кольору, вкриті оболонкою, з лінією розлому з одного боку.

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Левофлоксацин - це синтетичний антибактеріальний лікарський засіб із групи фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину. Як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

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

Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) граничні значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від організмів проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлені у таблиці 1 тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

Клінічні граничні значення МІК EUCAST для левофлоксацину

| Патоген  | Чутливі  | Резистентні |
|--|----------|-------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                    | ≤ 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> <sup>1</sup>                            | ≤ 2 мг/л | > 2 мг/л    |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i>                              | ≤ 1 мг/л | > 2 мг/л    |
| <i>H. influenzae</i> ,<br><i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup> | ≤ 1 мг/л | > 1 мг/л    |
| Межові значення, не пов'язані з видами <sup>3</sup>          | ≤ 1 мг/л | > 2 мг/л    |

<sup>1</sup>Граничне значення МІК між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми було збільшено з 1 до 2 з метою стримування росту диких штамів цього мікроорганізму, що демонструють варіабельність зазначеного параметра. Граничні значення стосуються високих доз.

<sup>2</sup>Штами з величинами МІК, вищими від граничного значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми, є дуже рідкісними або про них ще не повідомлено. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід виконувати, якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у довідкову лабораторію.

<sup>3</sup>Граничні значення МІК, не пов'язані з видами, були визначені переважно за даними фармакокінетики/фармакодинаміки та є незалежними від розподілу МІК певних видів. Граничні значення МІК використовуються лише для видів, яким не було визначено конкретне межове значення, та не використовуються для видів, де не рекомендується тестування на чутливість чи для яких існує недостатньо доказів щодо сумнівних видів (*Enterococcus*, *Listeria*, *грамнегативні анаероби*).

Рекомендовані CLSI (Інститутом клінічних та лабораторних стандартів, раніше – NCCLS) граничні значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі від

проміжно чутливих організмів та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлено у таблиці 4 для тестування МІК (мкг/мл) або диско-дифузного методу (діаметр зони [мм] з використанням диска з левофлоксацином 5 мкг).

Таблиця 2

Рекомендовані CLSI граничні значення МІК та диско-дифузного методу для левофлоксацину (M100-S17, 2007)

| Патоген  | Чутливі               | Резистентні           |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                  | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| Не <i>Enterobacteriaceae</i>                               | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                                  | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                        | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                 | ≤ 1 мкг/мл<br>≥ 19 мм | ≥ 4 мкг/мл<br>≤ 15 мм |
| <i>Enterococcus spp.</i>                                   | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| <i>H. influenzae</i><br><i>M. catarrhalis</i> <sup>1</sup> | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                            | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |
| β-гемолітичний <i>Streptococcus</i>                        | ≤ 2 мкг/мл<br>≥ 17 мм | ≥ 8 мкг/мл<br>≤ 13 мм |

<sup>1</sup> Відсутність або рідкісне поширення резистентних штамів попередньо виключає визначення категорій результатів, інших, ніж «чутливі». Для штамів, що дають результати, які свідчать про «нечутливу» категорію, ідентифікація організмів та результати тестів на протимікробну активність повинні бути підтверджені довідковою лабораторією з використанням еталонного методу розподілу.

### Антибактеріальний спектр

Поширеність резистентності для вибраних видів може варіювати географічно та з часом. Бажано отримати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що корисність агента щонайменше при деяких типах інфекцій є сумнівною.

## Зазвичай чутливі види

### Аеробні грампозитивні бактерії

*Staphylococcus aureus*\* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, група C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*

### Аеробні грамнегативні бактерії

*Burkholderia cepacia*\*\* , *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus para-influenzae*\*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*, *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*.

Види, для яких набута (вторинна) резистентність може бути проблематичною

### Аеробні грампозитивні бактерії

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

### Аеробні грамнегативні бактерії

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

### Анаеробні бактерії

*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*\*\* , *Bacteroides thetaiotamicron*\*\* , *Bacteroides vulgatus*\*\* , *Clostridium difficile*\*\*

\* Клінічна ефективність була продемонстрована для чутливих ізолятів у затверджених клінічних показаннях.

\*\* Природна проміжна чутливість.

### Інші дані

Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

*Фармакокінетика.*

### *Абсорбція*

Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже цілком всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягається протягом 1 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100 %.

Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину.

### *Розподіл*

Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумулятивний ефект при багаторазовому застосуванні левофлоксацину у дозі 500 мг 1 раз на добу практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумулятивний ефект після застосування доз по 500 мг 2 рази на добу. Стабільний стан досягається протягом 3 днів.

### Проникнення у тканини та рідини організму

*Проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легень (БСТЛ)*

Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті легень після застосування 500 мг перорально становила 8,3 мкг/г та 10,8 мкг/мл відповідно. Ці показники досягалися протягом 1 години після прийому препарату.

### *Проникнення у тканини легень*

Максимальні концентрації левофлоксацину у тканинах легень після застосування 500 мг перорально становили приблизно 11,3 мкг/г та досягалися через 4-6 годин після застосування

препарату. Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

### *Проникнення у вміст міхура*

Максимальні концентрації левофлоксацину 4,0–6,7 мкг/мл у вмісті мішура досягалися через 2–4 години після прийому препарату протягом 3 днів застосування у дозах 500 мг 1–2 рази на добу відповідно.

#### *Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину*

Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

#### *Проникнення у тканини простати*

Після застосування 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати досягали 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г та 2,0 мкг/г відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становив 1,84.

#### *Концентрація у сечі*

Середня концентрація у сечі через 8–12 годин після одноразового прийому перорально дози 150 мг, 300 мг або 500 мг левофлоксацину становила 44 мг/л, 91 мг/л та 200 мг/л відповідно.

#### *Біотрансформація*

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хоральної структури.

#### *Виведення*

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози).

Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про те, що ці шляхи (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

#### Лінійність

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні 50–600 мг.

#### Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а періоди напіввиведення збільшуються, як видно з таблиці 3.

Таблиця 3

|                                |      |       |   |
|--------------------------------|------|-------|---|
| Кліренс креатиніну (мл/хв)     | < 20 | 20–40 | 5 |
| Нирковий кліренс (мл/хв)       | 13   | 26    |   |
| Період напіввиведення (години) | 35   | 27    |   |

#### 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. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

### **Показання**

Лікарський засіб Ремедія показаний для лікування у дорослих таких інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- гострі бактеріальні синусити;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
- неускладнений цистит;

(У разі лікування вищезазначених інфекцій препарат застосовувати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для початкового лікування даних інфекцій, неможливе)

- ускладнені інфекції сечовидільного тракту та гострий пієлонефрит;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування.

Ремедія у даній лікарській формі (таблетки) можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення в ході первинного лікування левофлоксацином, розчином для інфузій.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

## **Протипоказання**

Підвищена чутливість до левофлоксацину, до інших хінолонів або до будь-якого компонента препарату; епілепсія; скарги на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолінів; дитячий вік; період вагітності або годування груддю.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

### *Вплив інших лікарських засобів на препарат*

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

Всмоктування левофлоксацину значно зменшується, коли одночасно з таблетками левофлоксацину приймати солі заліза та антациди, що містять магній чи алюміній, або диданозин (лише для форм, які містять буферні агенти алюмінію або магнію). Одночасне застосування фторхінолонів з мультивітамінами, які містять цинк, призводить до зниження їх абсорбції при пероральному прийомі. Рекомендується не застосовувати препарати, які містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній або алюміній, або диданозин (це стосується лише лікарських форм диданозину, які містять буферні агенти алюмінію або магнію), протягом 2 годин до або після прийому таблеток левофлоксацину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Солі кальцію мінімально впливають на абсорбцію левофлоксацину при пероральному застосуванні.

### *Сукральфат*

Біодоступність таблеток левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні препарату з сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і левофлоксацин, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому левофлоксацину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Теофілін, фенбуфен або інші подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби*



Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном та нестероїдними протизапальними засобами та іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину у присутності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

### *Пробенецид і циметидин*

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину.

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

### *Інша інформація*

На фармакокінетику левофлоксацину при одночасному з ним застосуванні не спричиняють ніякого клінічно значущого впливу карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

### *Вплив препарату на інші лікарські засоби*

#### *Циклоспорин*

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

#### *Антагоністи вітаміну К*

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином) повідомляли про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які 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, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди) (див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)).

#### *Інша значуща інформація*

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

#### *Прийом їжі*

Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таблетки левофлоксацину, таким чином, можна приймати незалежно від прийому їжі.

### **Особливості щодо застосування**

Необхідно уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, які в минулому мали серйозні небажані реакції при застосуванні хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику (див. також розділ «Протипоказання»).

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

#### *Метицилінрезистентний *S. aureus**

Для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим або підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину (і якщо вважається неможливим застосування зазвичай рекомендованих антибактеріальних засобів для лікування MRSA-інфекцій).

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

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

*Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні небажані реакції на лікарський засіб*

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їхнього віку і наявності факторів ризику, спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних небажаних реакцій на лікарський засіб, що впливають на різні, іноді множинні системи організму (кістково-м'язову, нервову системи, психіку, органи чуття). Застосування левофлоксацину необхідно негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної небажаної реакції і звернутися до лікаря.

*Тендиніт та розриви сухожилць*

Тендиніти і розриви сухожилць (особливо ахіллового сухожилля, але не обмежуючись ним), іноді білатеральні, можуть виникати вже через 48 годин після початку лікування хінолонами і фторхінолонами, повідомляли про їх виникнення навіть через кілька місяців після припинення лікування. Ризик тендиніту та розриву сухожилків підвищується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів, які отримують 1000 мг левофлоксацину на добу, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів та пацієнтів, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами. Тому слід уникати супутньої терапії кортикостероїдами.

При появі перших симптомів тендиніту (наприклад болісного набряку, запалення) необхідно припинити лікування левофлоксацином та слід розглянути можливість призначення альтернативного лікування. Необхідно забезпечити відповідне лікування ураженої кінцівки(-вок) (наприклад, іммобілізацію). Не слід застосовувати кортикостероїди при появі ознак тендинопатії.

Добову дозу необхідно коригувати для пацієнтів літнього віку, зважаючи на кліренс креатиніну. Необхідно контролювати стан пацієнтів літнього віку, якщо їм призначено левофлоксацин.

*Захворювання, спричинені Clostridium difficile*

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/або геморагічна, під час чи після лікування препаратом (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування) може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*. Захворювання, зумовлене *Clostridium difficile*, за своєю тяжкістю може варіювати від легкого до небезпечного для життя; найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. У зв'язку з цим важливо брати до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, в яких на тлі лікування левофлораксацином або після нього розвивається тяжка діарея. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату, а пацієнтів необхідно терміново лікувати підтримуючими засобами ± специфічна терапія (наприклад пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

#### *Пацієнти, схильні до судом*

Хінолони можуть знижувати судомний поріг та провокувати виникнення судом. Препарат протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і у випадку з іншими хінолонами, левофлораксацин слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, зокрема пацієнтам з попередніми ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними засобами або лікарськими засобами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), наприклад теофіліном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи судом лікування левофлораксацином необхідно припинити.

#### *Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази*

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, і тому левофлораксацин їм слід застосовувати з обережністю.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Оскільки левофлораксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів із послабленою функцією нирок (нирковою недостатністю) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)*

Левофлораксацин може час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні

реакції»). У цьому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до лікаря.

### *Тяжкі побічні реакції з боку шкіри*

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона (ССД) і реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу пацієнтів необхідно попередити про ознаки та симптоми цих тяжких реакцій з боку шкіри та встановити ретельний нагляд. Якщо виникають ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити застосування левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція як ССД, ТЕН або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, то забороняється повторно починати лікування цього пацієнта левофлоксацином.

### *Зміна рівня глюкози у крові*

При застосуванні хінолонів, особливо пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які одночасно приймають пероральні гіпоглікемічні засоби (у тому числі глібенкламід) чи інсулін, повідомляли про зміни рівня глюкози у крові (як гіперглікемія, так і гіпоглікемія). Повідомляли про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, необхідно контролювати рівень цукру в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Профілактика фотосенсибілізації*

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, ламп штучного ультрафіолетового випромінювання, солярію) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

### *Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К*

У зв'язку з можливим збільшенням показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), слід спостерігати за показниками коагуляційних тестів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## *Психотичні реакції*

Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках такі реакції прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдаватися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами та пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

## *Подовження інтервалу QT*

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику для подовження інтервалу QT, такими як:

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

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні левофлоксацину таким категоріям пацієнтів (див. розділи, «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози» (*Пацієнти літнього віку*), «Передозування», «Побічні реакції»).

## *Периферична нейропатія*

У пацієнтів, які приймали хінолони і фторхінолони, повідомляли про випадки сенсорної або сенсорно-моторної полінейропатії, що призводить до парестезій, гіпоестезій, дизестезій або слабкості. Якщо розвиваються такі симптоми нейропатії як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які отримують лікування левофлоксацином, перш ніж продовжувати лікування, слід повідомити про це лікаря, для того щоб запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

## *Гепатобіліарні порушення*

Повідомляли про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до свого лікаря, якщо виникають такі симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж або 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 прийомі фторхінолонів у післяреєстраційний період повідомляли про тяжкі побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання, у пацієнтів з міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс в анамнезі.

## *Аневризма і розшарування аорти*

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми і розшарування аорти після застосування фторхінолонів, особливо в літньому віці.

Тому фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь-ризик і після розгляду інших можливих варіантів лікування у пацієнтів з випадками аневризми у сімейному анамнезі, або у пацієнтів з уже діагностованою аневризмою та/або розшаруванням аорти, або при наявності інших факторів ризику чи станів, що сприяють розвитку аневризми та/або розшарування аорти (наприклад синдром Марфана, судинний синдром Елерса-Данло, артеріїт Такаюсу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, діагностований атеросклероз).

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

## *Розлади зору*

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Побічні реакції», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

## *Суперінфекція*

При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривалому, можливий розвиток опортуністичних інфекцій та ріст резистентних мікроорганізмів. Якщо

на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

### *Вплив на лабораторні дослідження*

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати за допомогою більш специфічних методів. Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, тому можливий хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Період вагітності. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин протипоказано призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом настає вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Годування груддю. Левофлоксацин протипоказаний до застосування у період годування груддю. Інформації щодо виділення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються в грудне молоко. Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю.

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

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні 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, зумовлювати підвищений ризик у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автомобілем або роботі з механізмами).

### **Особливості застосування та дози**

Препарат слід приймати 1-2 рази на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Рекомендовано



продовжувати лікування препаратом принаймі протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати їх можна як разом з їжею, так і в інший час.

Лікарський засіб треба застосовувати щонайменше за 2 години до або після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, або диданозину (лише для форм, які містять буферні агенти алюмінію або магнію) і сукральфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 4

*Застосування дорослим пацієнтам із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв):*

| Показання  | Добова доза | Кількість прийомів на добу | Тривалість лікування |
|--|-------------|----------------------------|----------------------|
| Гострий бактеріальний синусит  | 500 мг      | 1 раз                      | 10–14 днів           |
| Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт | 500 мг      | 1 раз                      | 7–14 днів            |
| Негоспітальна пневмонія  | 500 мг      | 1–2 рази                   | 7–14 днів            |
| Гострий пієлонефрит  | 500 мг      | 1 раз                      | 7–14 днів            |
| Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів                                      | 500 мг      | 1 раз                      | 7–14 днів            |
| Неускладнений цистит   | 250 мг      | 1 раз                      | 3–7 днів             |
| Хронічний бактеріальний простатит  | 500 мг      | 1 раз                      | 28 днів              |
| Ускладнені інфекції шкіри м'яких тканин                                      | 500 мг      | 1–2 рази                   | 7–14 днів            |
| Легенева форма сибірської виразки  | 500 мг      | 1 раз                      | 8 тижнів             |

Таблиця 5

*Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну менше*

50 мл/хв.

| Кліренс креатиніну  | Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми) |                                |                                |
|---|---|--------------------------------|--------------------------------|
|   | 250 мг/24 години  | 500 мг/24 години               | 500 мг/12 години               |
| 50-20 мл/хв   | перша доза -<br>250 мг  | перша доза -<br>500 мг         | перша доза -<br>500 мг         |
|   | наступні -<br>125 мг/24 години  | наступні -<br>250 мг/24 години | наступні -<br>250 мг/12 години |
| 19-10 мл/хв   | перша доза -<br>250 мг  | перша доза -<br>500 мг         | перша доза -<br>500 мг         |
|   | наступні -<br>125 мг/48 годин   | наступні -<br>125 мг/24 години | наступні -<br>125 мг/12 години |
| <10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД <sup>1</sup> ) | перша доза -<br>250 мг  | перша доза -<br>500 мг         | перша доза -<br>500 мг         |
|   | наступні -<br>125 мг/48 годин   | наступні -<br>125 мг/24 години | наступні -<br>125 мг/24 години |

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

*Дозування для пацієнтів з порушеною функцією печінки.*

Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно нирками.

*Дозування для пацієнтів літнього віку.*

Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози.

*Діти.*

Застосування препарату протипоказано дітям віком до 18 років, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

## **Передозування**

Найважливіші передбачувані симптоми передозування препарату стосуються центральної нервової системи (запаморочення, порушення свідомості та судомні напади); реакції з боку травного тракту, такі як нудота та ерозія слизових оболонок. Згідно з результатами досліджень при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалось подовження QT-інтервалу. У випадках передозування необхідно проводити ретельний нагляд за пацієнтом, включаючи ЕКГ.

*Лікування:* симптоматична терапія. У разі гострого передозування призначають промивання шлунка. Для захисту слизової шлунка застосовують антацидні засоби.

Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

## Побічні ефекти

Частоту побічних реакцій, зазначених у таблиці 4, визначали 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 ( $< 1/10000$ ), невідомо (не можна визначити з наявних даних).

У кожній групі побічні реакції подано в порядку зменшення проявів.

Таблиця 6

| Класи систем органів                        | Часто | Нечасто  | Рідко  |  |
|---|-------|--|--|--|
| Інфекції та інвазії                         |       | Грибкові інфекції, включаючи гриби роду <i>Candida</i> , проліферація інших резистентних мікроорганізмів, порушення нормальної мікрофлори кишечника та розвиток вторинної інфекції |  |  |
| З боку ендокринної системи                  |       |  | Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ) |  |
| З боку системи крові та лімфатичної системи |       | Лейкопенія<br>Еозинофілія  | Тромбоцитопенія<br>Нейтропенія                                   | Панцитопенія<br>Агранулоцитоз<br>Гемоліз |

|                                  |                                |   |   |   |
|----------------------------------|--------------------------------|---|---|---|
| З боку імунної системи           |                                |   | Ангіоневротичний набряк<br>Гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)                                 | Ана<br>ана<br>(ди.<br>«Ос<br>зас  |
| З боку метаболізму та харчування |                                | Анорексія   | Гіпоглікемія, в основному у пацієнтів, хворих на діабет (див. розділ «Особливості застосування»)                    | Гіп<br>Гіп<br>(ди.<br>«Ос<br>зас  |
| З боку психіки *                 | Безсоння                       | Тривожність<br>Неспокій<br>Стани страху<br>Сплутаність свідомості<br>Нервовість | Психотичні реакції (у т. ч. галюцинації, параноя)<br>Депресія<br>Ажитація<br>Незвичайні сновидіння<br>Нічні кошмари | Пси<br>сам<br>пов<br>суїд<br>спр<br>мис<br>роз<br>зас   |
| З боку нервової системи *        | Головний біль<br>Запаморочення | Сонливість<br>Тремор<br>Дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку)                   | Судоми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»)<br>Парестезія                                  | Пер<br>аб<br>ней<br>«Ос<br>зас<br>Пор<br>(па<br>ано<br>ню<br>Дис<br>коо<br>Екс<br>роз<br>Аге<br>Син<br>(не<br>Доб<br>вну<br>гіп |

|                                    |                              |   |  |   |
|------------------------------------|------------------------------|---|--|---|
| З боку органів зору*               |                              |   | Зорові порушення, такі як затуманення зору, нечіткість зору (див. розділ «Особливості застосування») | Тим (ди «Ос зас   |
| З боку органів слуху та рівноваги* |                              | Вертиго   | Шум у вухах  | Втр Пор   |
| З боку серця                       |                              |   | Тахікардія<br>Відчуття серцебиття  | Шл що зуп Шл tor (пе з ф под QT) Под QT еле (ди «Ос зас Под QT» «Пе |
| З боку судин                       |                              |   | Артеріальна гіпотензія   |   |
| З боку дихальної системи           |                              | Задишка (диспное)   |  | Брс Але   |
| З боку травного тракту             | Діарея<br>Блювання<br>Нудота | Абдомінальний біль<br>Диспепсія<br>Метеоризм/здуття живота<br>Запор |  | Гем мож ент вкл псе кол «Ос зас Пав                                 |

|                                   |   |  |  |   |
|-----------------------------------|---|--|--|---|
| З боку гепатобіліарної системи    | Підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП) | Підвищення рівня білірубіну в крові                |  | Жо<br>ура<br>вкл<br>гос<br>нед<br>лет<br>пап<br>осн<br>зах<br>роз<br>зас<br>Геп               |
| З боку шкіри та підшкірних тканин |   | Висипання<br>Свербіж<br>Кропив'янка<br>Гіпергідроз | Медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), локалізовані висипання на шкірі, спричинені лікарськими засобами | Ток<br>епід<br>нек<br>Лай<br>Син<br>Дж<br>Му<br>Реа<br>(ди<br>«Ос<br>зас<br>Лей<br>вас<br>Сто |

|  |  |  |   |   |
|--|--|--|---|---|
| З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини* |  | Артралгія<br>Міалгія                             | Ураження сухожилць (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»), у т. ч. їх запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля)<br>М'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію гравіс (див. розділ «Особливості застосування») | Раб<br>Роз<br>(на<br>(ди<br>«Ос<br>зас<br>Роз<br>Роз<br>Арт |
| З боку нирок та сечовивідної системи                   |  | Підвищені показники креатиніну в сироватці крові | Гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)   |   |
| Загальні розлади*                                      |  | Астенія  | Підвищення температури тіла (пірексія)  | Біл<br>спи<br>кін   |

<sup>a</sup> Анафілактичні та анафілактоїдні реакції, іноді можливі навіть після застосування першої дози.

<sup>b</sup> Реакції з боку шкіри та слизової оболонки, іноді можливі навіть після застосування першої дози.

\* При застосуванні хінолонів та фторхінолонів повідомляли про дуже рідкісні випадки тривалих (упродовж місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних реакцій на лікарський засіб, що іноді впливали на кілька систем організму та органи чуття (включаючи такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, розлади сну та порушення слуху, зору, смаку та нюху) у деяких випадках незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються з прийомом фторхінолону, напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 5 або 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру у картонній упаковці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Сімпекс Фарма Пвт. Лтд.