

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.02.2022 №360
Реєстраційні посвідчення
№UA/15561/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОМАК 750
(LEVOMAC 750)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 750 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, гіпромелоза, магнію стеарат;

покриття Opadry white 13B58802 / Instacoat Universal white A05G10037: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 400, полісорбат 80.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, капсулоподібні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «Т 5» з одного боку та гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії

Як антибактеріальний препарат 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 (пригнічувальної) концентрації (МІК (МПК)).

Механізм резистентності

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 протибактеріальних засобів.

Межові значення

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

Таблиця 1

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (20.06.2006)

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> ¹	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами ³	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹Межове значення МІК між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамами було збільшено з 1,0 до 2,0 з метою стримування росту диких штамів цього мікроорганізму, що демонструють варіабельність даного параметра. Межові значення стосуються терапії високих доз.

²Штами з величинами МІК, вищими від межового значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамами є дуже рідкісними чи про них ще не повідомлялося. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити і, якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у довідкову лабораторію.

³Межові значення МІК, не пов'язані з видами, було визначено переважно на основі даних фармакокінетики/фармакодинаміки, вони не залежать від розподілу МІК певних видів. Їх слід використовувати лише для видів, яким не було визначено конкретне для виду межове значення, та не використовувати для видів, де тестування на чутливість не рекомендується чи для яких існує недостатньо доказів щодо сумнівних видів (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамнегативні анаероби).

Рекомендовані CLSI (Інститутом клінічних та лабораторних стандартів, раніше NCCLS) межові значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі від проміжно чутливих організмів та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлено у таблиці 2 тестування МІК (мкг/мл) чи диско-дифузного методу (діаметр ділянки [мм] із використанням диска з левофлоксацином 5 мкг).

Таблиця 2

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

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Не <i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мкг/мл ≥ 19 мм	≥ 4 мкг/мл ≤ 15 мм
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 мкг/мл	≥ 8 мкг/мл

	≥ 17 мм	≤ 13 мм
<i>H. influenzae</i>	≤ 2 мкг/мл	
<i>M. catarrhalis</i> ¹	≥ 17 мм	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 мкг/мл	≥ 8 мкг/мл
	≥ 17 мм	≤ 13 мм
β -гемолітичний <i>Streptococcus</i>	≤ 2 мкг/мл	≥ 8 мкг/мл
	≥ 17 мм	≤ 13 мм

¹Відсутність або рідкісне поширення резистентних штамів попередньо виключає визначення будь-яких категорій результатів, інших, ніж «чутливі». Для штамів, що дають результати, які свідчать про «нечутливу» категорію, ідентифікація організмів та результати тестів на протимікробну чутливість мають бути підтверджені довідковою лабораторією за допомогою еталонного методу розведень CLSI.

Антибактеріальний спектр

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для вибраних видів, тому 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 ефективність лікарського засобу щонайменше при деяких типах інфекцій є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

*Staphylococcus aureus** метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, зрештою *C. i G.*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**.

Аеробні грамнегативні бактерії

*Burkholderia cepacia***, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *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 thetaiotaomicron***, *Bacteroides vulgatus***, *Clostridium difficile***.

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

** Природна проміжна чутливість.

Інші дані

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

Фармакокінетика.

Абсорбція

Левовфлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому C_{max} 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 багаторазового прийому левофлоксацину при застосуванні 500 мг 1 раз на добу практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумулятивний ефект після прийому дози 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 легенів (БСТЛ)

Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті легенів після прийому 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 легенів

Максимальна концентрація левофлоксацину у тканинах легенів після прийому 500 мг перорально становила приблизно 11,3 мкг/г та досягалася через 4-6 годин після прийому препарату. Концентрація у легенях перевищує таку в плазмі крові.

Проникнення у вміст міхура

Максимальна концентрація левофлоксацину 4-6,7 мкг/мл у вмісті міхура досягалася через 2-4 години після прийому препарату через 3 дні прийому препарату в дозі 500 мг 1-2 рази на добу відповідно.

Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину

Левовфлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Проникнення у тканини простати

Після перорального прийому 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середня концентрація у тканині простати досягала 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 левофлоксацину в 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

Левовфлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється зі сечею. Левовфлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хіральної 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 щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про те, що ці шляхи (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

Лінійність

Левовфлоксацин має лінійну фармакокінетику в діапазоні 50-600 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Таблиця 3

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-40	50-80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (години)	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 продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі пацієнта. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослим для лікування інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами: гострий бактеріальний синусит, ускладнені та неускладнені інфекції сечовидільного тракту (у тому числі пієлонефрит), ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, нозокоміальна пневмонія, негоспітальна пневмонія.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній або алюміній, диданозин Всмоктування левофлоксацину значно знижується при застосуванні солей заліза, магнію або алюмінієвих антацидів чи диданозину (це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнійвмісними буферними засобами) одночасно з препаратом. Одночасне застосування фторхінолонів та мультивітамінних препаратів, що містять цинк, знижує їх абсорбцію після перорального прийому. Не рекомендується застосовувати препарати, які містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, магній- або алюмінійвмісні антациди або диданозин (це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнійвмісними буферними засобами), протягом 2 годин до або після прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Солі кальцію мають мінімальний вплив на абсорбцію левофлоксацину після перорального прийому.

Сукральфат

Біодоступність таблеток левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні препарату зі 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 препарати (НПЗП)

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном і НПЗП та іншими лікарськими засобами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при застосуванні 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 при застосуванні циметидину на 24 % та при застосуванні пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак малоймовірно, що при дозах, які випробовувалися у процесі дослідження, статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю одночасно призначати левофлоксацин із лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інша інформація

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

Вплив левофлоксацину 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, із варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, 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 з обережністю застосовувати пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди, антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування», «Подовження інтервалу QT»).

Інша значуща інформація

Не зафіксовано впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є маркерним субстратом для 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, тому левофлоксацин можна приймати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування препарату пацієнтам, які мали серйозні реакції в минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів. Лікування цих пацієнтів левофлоксацином потрібно розпочинати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки користі/ризiku.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незважаючи на вік та наявні фактори ризику, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (місяці або роки) інвалідизуючих

та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні, іноді декілька систем організму (опорно-руховий апарат, нервову систему, психіку та органи чуття). Застосування левофлоксацину слід негайно припинити при перших ознаках або симптомах будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам потрібно порадити негайно звернутися за консультацією до лікаря.

Аневризма й дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

У процесі епідеміологічних досліджень зафіксовано підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального й мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які застосовували 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 або сприятливих умов:

- як при аневризмі 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, 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 застосовують системні кортикостероїди.

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

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

*Метицилінрезистентний *S. aureus**

Дуже імовірно, що метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA) має перехресну резистентність до фторхінолонів, у тому числі й до левофлоксацину. Тому левофлоксацин не рекомендується застосовувати для лікування відомих або підозрюваних MRSA інфекцій, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

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

Резистентність *E. coli*, найпоширенішого збудника інфекцій сечових шляхів, до фторхінолонів варіює у різних країнах Європейського Союзу. Під час призначення левофлоксацину лікарям слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Клінічна практика базується на дослідженнях чутливості *Bacillus anthracis in vitro*, а також на експериментальних даних досліджень на тваринах разом з обмеженими даними досліджень у людини. Лікарям слід звертатися до узгоджених національних та/або міжнародних документів щодо лікування сибірської виразки.

Тендиніт і розрив сухожилля

Тендиніт і розрив сухожилля (особливо це стосується ахіллового сухожилля, але не обмежується ним), іноді білатеральні, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами, навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик

розвитку тендиніту та розриву сухожиль збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією цілісних органів та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування левофлоксацину слід припинити і розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену (і) кінцівку (и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). При виникненні ознак тендинопатії не застосовувати кортикостероїди.

Міоклонус

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, стійка або з домішками крові упродовж або після лікування (включаючи декілька тижнів після лікування) левофлоксацином, може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD за ступенем тяжкості може варіюватися від легкого до небезпечного для життя, найважчою формою якого є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких під час або після лікування левофлоксацином розвивається серйозна діарея. При підозрі або підтвердженні CDAD левофлоксацин слід негайно відмінити і без затримки розпочати симптоматичне та специфічне лікування (наприклад, пероральний метронідазол та ванкоміцин). У такій ситуації протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику кишечника.

Пацієнти зі схильністю до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі.

Як і інші хінолони, препарат слід з надзвичайною обережністю застосовувати пацієнтам, схильним до судом, наприклад з уже існуючими 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентною або розвинутою недостатністю активності глюкозо-6-фосфат дегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій, якщо їх лікують хінолоновими антибактеріальними препаратами. Тому даним пацієнтам слід з обережністю застосовувати левофлоксацин та контролювати їх стан через можливе виникнення гемолізу.

Ниркова недостатність

Левофлоксацин виводиться в основному нирками, тому пацієнтам із нирковою недостатністю потрібна корекція дози.

Реакції гіперчутливості

Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (в тому числі ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок), навіть після першого застосування. При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно відмітити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі шкірні побічні реакції

Тяжкі прояви шкірних побічних реакцій (SCAR), включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN), також відомий як синдром Лаелла, синдром Стівенса-Джонсона (SJS). Реакції

на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок, виявлені при застосуванні левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити про ознаки і симптоми виражених шкірних реакцій та здійснювати ретельний нагляд. Якщо такі ознаки та симптоми з'являються, слід негайно припинити застосування левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція, як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта ні в якому разі не можна розпочинати повторно.

Зміна рівня глюкози у крові

При застосуванні хінолонів, особливо у хворих на цукровий діабет, які одночасно приймають пероральні гіпоглікемічні засоби (у тому числі глібенкламід) або інсулін, повідомлялося про зміни рівня глюкози у крові (як про гіперглікемію, так і гіпоглікемію). Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. Хворим на цукровий діабет необхідно проводити контроль рівня цукру в крові.

Профілактика реакцій фоточутливості

Під час лікування левофлоксацином повідомлялося про реакції фоточутливості.

З метою попередження виникнення реакцій фоточутливості пацієнтам, які приймають левофлоксацин, слід уникати сонячного опромінення та дії УФ-променів (лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) через можливу фотосенсибілізацію під час прийому левофлоксацину або протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

Пацієнти, які застосовують антагоністи вітаміну К

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

Психотичні реакції

У пацієнтів, які отримували хінолони, включаючи левофлоксацин, спостерігалися психотичні реакції. У рідкісних випадках вони призводили до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді навіть після прийому єдиної дози левофлоксацину. Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вжити відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Слід дотримуватись обережності при прийомі фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (у тому числі антиаритмічних засобів класу IA і III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотичних лікарських засобів);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомagneмія);
- захворювання серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. Тому застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, цій групі пацієнтів слід з обережністю (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози» («Пацієнти літнього віку»), «Передозування», «Побічні реакції»).

Периферична нейропатія

Повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії в результаті парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Пацієнти, які отримують левофлоксацин, у разі продовження лікування мають бути проінформовані, що у разі появи таких симптомів нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, потрібно звернутися до лікаря, щоб запобігти потенційному розвитку незворотного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні розлади

Зафіксовано 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 лікаря, якщо виникають такі симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або біль у ділянці живота.

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутиися 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.

Загострення myasthenia gravis

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, виявляють ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з *myasthenia gravis*. У післяресстраційний період у пацієнтів з *myasthenia gravis* зі застосуванням фторхінолонів були асоційовані серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки та стани, що потребували заходів із підтримки дихання. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *myasthenia gravis* в анамнезі.

Розлади зору

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

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призводити до надмірного росту нечутливих (резистентних) до препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно вжити належних 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*, тому може спостерігатися хибно-негативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів з туберкульозом.

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 з участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним та жінкам, які годують груддю.

Період годування груддю. Левофлоксацин протипоказаний для застосування у період годування груддю. Інформації щодо проникнення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються у 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 щурів.

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 управлінні автомобілем або роботі з механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймають 1 раз на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Рекомендовано продовжувати лікування препаратом принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Таблетки Левомак 750 слід ковтати, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати їх можна як разом з їжею, так і в інший час.

Таблиця 4

Дозування для дорослих пацієнтів із нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв

Показання	Добова доза	Тривалість лікування
Негоспітальна пневмонія	750 мг	5 днів
Нозокоміальна пневмонія	750 мг	7-14 днів
Гострий бактеріальний синусит	750 мг	5 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	750 мг	7-14 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів включно з пієлонефритом	750 мг	5 днів

Пацієнти з порушеннями функції нирок. З обережністю необхідно призначати лікарський засіб Левомак 750 пацієнтам із нирковою недостатністю. Ретельні клінічні спостереження та відповідні лабораторні дослідження слід проводити до та під час терапії, оскільки у таких пацієнтів виведення левофлоксацину може бути знижене.

Таблиця 5

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок, у яких кліренс креатиніну менше 50 мл/хв

Дозування за умови нормальної функції нирок	Кліренс креатиніну 20 - 49 мл/хв	Кліренс креатиніну 10 - 19 мл/хв	Гемодіаліз або хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз (ХАПД)
750 мг кожні 24 години	750 мг кожні 48 годин	750 мг початкова доза, потім по 500 мг кожні 48 годин	750 мг початкова доза, потім по 500 мг кожні 48 годин

Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу додаткові дози не потрібні.

У разі необхідності отримання меншого дозування слід застосовувати левофлоксацин в іншій лікарській формі.

Пацієнти із порушеннями функції печінки. 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.

Діти.

Дітям протипоказано застосовувати препарат, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Симптоми. Запаморочення, порушення/сплутаність свідомості, судомні напади, тремор, подовження інтервалу QT; реакції з боку травного тракту, такі як нудота та ерозія слизових оболонок, посилення проявів інших побічних реакцій. У випадках передозування необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ.

Лікування. Симптоматична терапія. У разі гострого передозування призначається 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.

Вплив на ЦНС, включаючи сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації та тремор, спостерігався у постресстраційному періоді.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, проліферація інших резистентних мікроорганізмів.

З боку системи крові: лейкопенія, еозинофілія, нейтропенія, агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія; тромбоцитопенія, яка може спричинити підвищену схильність до крововиливів або кровотеч.

З боку крові та лімфатичної системи:

частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними): недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний/анафілактоїдний шок, ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»); анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після застосування першої дози лікарського засобу.

З боку метаболізму: анорексія; гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування»); гіперглікемія; гіпоглікемічна кома. Ознаками гіпоглікемії можуть бути підвищений апетит, нервозність, підвищена пітливість, тремтіння кінцівок; як і при застосуванні інших фторхінолонів, можливі напади порфірії у пацієнтів із порфірією.

З боку психіки:* безсоння, ажитація, сплутаність свідомості, нервовість, психотичні розлади (у т. ч. галюцинації, параноя), депресія, тривожність, неспокій, стани страху, патологічні сновидіння, нічні марення; психотичні реакції зі самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: манія.

З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, сонливість, тремор, дисгевзія, судоми, парестезія, периферична сенсорна чи сенсомоторна нейропатія, знижене відчуття дотику; паросмія, включаючи аносмію; агевзія; дискінезія (порушення координації рухів); екстрапірамідні розлади; інші порушення координації рухів також під час ходьби; непритомність; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

Частота невідома: міоклонус.

*З боку органів зору**: зорові порушення, затуманення зору, тимчасова втрата зору, транзиторне порушення зору, увеїт.

З боку органів слуху: вертиго, шум у вухах, порушення слуху, втрата слуху.

*З боку серцево-судинної системи***: тахікардія, відчуття серцебиття; шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця; шлуночкові аритмія та 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»), артеріальна гіпотензія, алергічний васкуліт, колапс.

З боку дихальної системи: задишка, бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

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

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспепсія, здуття живота, запор; діарея геморагічна, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт; панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення показників печінкових ензимів (аланінтрансаміназа/аспартаттрансаміназа, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза), підвищення білірубіну крові, гепатит, жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз, лікарська реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), (див. розділ «Особливості застосування»), стійка лікарська еритема, ексудативна мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), синдром Стівенса-Джонсона, реакції фоточутливості (підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання), лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит. Такі реакції можуть з'явитися вже після прийому першої дози та протягом кількох хвилин або годин після застосування препарату.

Частота невідома: гіперпігментація шкіри.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія; міалгія; 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 тяжку міастенію гравіс; рабдоміоліз; розрив сухожилля (наприклад, ахіллового; див. розділ «Особливості застосування»), зв'язок, м'язів; артрит.

З боку сечовидільної системи: підвищені показники креатиніну в сироватці крові, гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади: астенія, загальна слабкість, підвищення температури тіла (пірексія), біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

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

*Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають кілька, іноді множинні, класи систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи. У деяких випадках повідомлялося про нейропатію, пов'язану з парестезією, депресією, втомою, порушенням пам'яті, порушеннями сну та порушеннями слуху, зору, смаку й запаху), що пов'язано зі застосуванням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від раніше існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»); також повідомлялося про тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгію та порушення концентрації уваги як потенційні аспекти довготривалих та інвалідизуючих побічних реакцій, спричинених фторхінолонами.

**У пацієнтів, які застосовували фторхінолони, зафіксовано випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та

регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній упаковці.

По 5 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

Упаковка № 5 (5x1) – за рецептом.

Упаковка № 10 (10x1) – за рецептом.

Упаковка № 100 (10x10) – тільки для застосування в умовах стаціонару.

Виробник.

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.

Дата останнього перегляду.

21.08.2026