

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЛЕВАСЕПТ (LEVASEPT)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить левофлоксацину напівгідрат еквівалентно левофлоксацину 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрोकристалічна, кросповідон, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат; оболонка – Opadry 03B565038 (кислота сорбінова, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, ванілін, хіноліновий жовтий алюмінієвий лак (Е 104), полісорбати, пропіленгліколь).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: коричневого кольору, продовгуваті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з відтиском «B500» з одного боку і гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин. Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин характеризується широким спектром антибактеріальної дії. Бактерицидний ефект забезпечується завдяки пригніченню левофлоксацином бактеріального ферменту ДНК-гірази, який належить до II типу топоізомераз. Результатом такого пригнічення є неможливість переходу бактеріальної ДНК зі стану релаксації у надскручений стан, що, зі свого боку, робить неможливим подальший поділ (розмноження) бактеріальних клітин. Спектр активності препарату Левасепт включає грампозитивні, грамнегативні бактерії разом із неферментуючими бактеріями.

Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливі, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* груп C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Грамнегативні аероби: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаероби: *Peptostreptococcus*.

Інші: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Види з можливою набутою резистентністю

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний, *Staphylococcus coagulase* spp.

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

Анаероби: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgaris*, *Clostridium difficile*.

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

EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) рекомендує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) левофлоксацину для визначення чутливості від опосередковано чутливих організмів та опосередковано резистентних мікроорганізмів, представлених у таблиці 1 за даними тестування МІК (мг/л).

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

Таблиця 1

Збудник	Чутливий	Резистентний
<i>Ентеробактерії</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> ^{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 показники МІК левофлоксацину стосуються лікування високими дозами. 2. Зустрічається низький рівень резистентності до фторхінолонів (МІК ципрофлоксацину 0,12–0,5 мг/л), однак докази клінічно достовірної резистентності при інфекціях дихальних шляхів, спричинених <i>H. Influenzae</i>, відсутні. 3. Штами з показниками МІК, вищими за граничну концентрацію чутливості, дуже рідкісні або про них поки що не повідомляли. Ідентифікацію і аналіз на чутливість до антибіотиків будь-якого ізоляту необхідно повторити двічі і, якщо результат підтверджено, ізолят необхідно направити до довідкової лабораторії. У разі відсутності клінічної відповіді підтверджених ізолятів з МІК вище поточної межі резистентності ізоляти вважати резистентними. 4. Контрольні точки стосуються пероральних доз від 500 мг x 1 до 500 мг x 2 та внутрішньовенних доз від 500 мг x 1 до 500 мг x 2.		

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів, тому локальна інформація щодо резистентності дуже важлива, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі 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. Прийнятий перорально, левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1–2 години після прийому. Абсолютна біодоступність становить 99–100 %. Вживання їжі дещо впливає на його всмоктування. Стабільні показники досягаються протягом 48 годин після застосування 500 мг 1–2 рази на добу.

Розподіл. Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв’язується з протеїном сироватки крові. Середній об’єм розподілу левофлоксацину становить близько 100 л після одноразової і повторної дози 500 мг, що вказує на добрий розподіл у 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. Рівноважний стан досягається протягом 3 діб.

Розподіл у слизовій бронхів і секреті бронхіального епітелію. Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій бронхів та секреті бронхіального епітелію при застосуванні 500 мг перорально становить 8,3 та 10,8 мкг/мл відповідно.

Розподіл у тканині легенів. Максимальна концентрація левофлоксацину у тканині легенів при застосуванні 500 мг перорально становить приблизно 11,3 мкг/мл та досягається протягом 4–6 годин після прийому препарату. Концентрація у легенях перевищує концентрацію у плазмі крові.

Розподіл у рідині пухирів. Максимальна концентрація левофлоксацину у рідині пухирів після прийому 500 мг 1 та 2 рази на добу становить 4,0 та 6,7 мкг/мл відповідно.

Розподіл у спинномозковій рідині. Левофлоксацин 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 становлять 8,7 мкг/мл, 8,2 мкг/мл та 2 мкг/мл відповідно через 2, 6 та 24 години; середнє співвідношення концентрацій простата/плазма – 1,84.

Концентрація у сечі. Середня концентрація левофлоксацину протягом 8–12 годин після застосування одноразової дози 150 мг, 300 мг або 500 мг перорально становить 44 мкг/мл, 91 мкг/мл, 200 мкг/мл відповідно.

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

Виведення. Після перорального застосування левофлоксацин виводиться з плазми дуже повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % отриманої дози). Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

Лінійність. Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику в діапазоні доз від 50 до 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 показано в таблиці 2.

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20–49	50–80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (год)	35	27	9

Пацієнти літнього віку

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину між молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку, крім відмінностей, пов’язаних із

кліренсом креатиніну.

Гендерні відмінності

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Левасепт показано для лікування у дорослих інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

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

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

- Гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування.

Левасепт у даній лікарській формі (таблетки) можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування препаратом Левофлокс, розчин для інфузій.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, до інших фторхінолонів або до будь-якого компонента препарату.

Епілепсія.

Ушкодження сухожилля, пов'язане з попереднім застосуванням фторхінолонів.

Дитячий вік.

Період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

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

Всмоктування левофлоксацину значно зменшується, коли одночасно з ним 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.

Таблетки слід приймати не менше ніж через 2 години після застосування препаратів, що містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза або антациди, що містять магній або алюміній. Кальцію карбонат мінімально впливав на абсорбцію левофлоксацину при пероральному застосуванні.

Сукральфат

Біодоступність левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні препарату із сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і левофлоксацин, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому таблеток Левасепт.

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном, нестероїдними протизапальними засобами та іншими препаратами, які зменшують судомний поріг.

Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину.

Нирковий кліренс левофлоксацину при одночасному застосуванні циметидину знижується на 24 %, пробенециду – на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності не мали клінічної значущості.

Слід з обережністю призначати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інші препарати

Відомо, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при застосуванні левофлоксацину разом із карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад із варфарином) повідомляли про підвищення міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу ІА та ІІІ, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні засоби), див. розділ «Особливості застосування».

Інша значуща інформація

Не виявлено клінічно значущого впливу на фармакокінетику левофлоксацину при одночасному застосуванні таких лікарських засобів: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Не рекомендується застосування левофлоксацину одночасно з алкоголем.

При одночасному застосуванні з глюкокортикоїдами підвищується ризик розриву сухожилля.

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

Вживання їжі

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

Особливості застосування.

Слід уникати застосування препарату пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції у 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.

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.

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

Резистентність до фторхінолонів у *E. coli* (частішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів) варіює у різних країнах. При призначенні фторхінолонів, особливо при інфекції сечовивідних шляхів, слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

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

Застосування при легеневій формі сибірської виразки ґрунтується на даних чутливості *Bacillus anthracis*, отриманих *in vitro* та у дослідях на тваринах, а також на обмежених даних про застосування людям. Лікарі повинні дотримуватися національних та/або міжнародних узгоджених висновків щодо лікування сибірської виразки.

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

При лікуванні хінолонами рідко можливе виникнення тендиніту, що може призводити до розриву сухожиль, включаючи але не обмежуючись ахілловим сухожиллям. Тендиніти і розриви сухожиль, іноді білатеральні, можуть виникати через 48 годин після застосування левофлоксацину і навіть через кілька місяців після припинення застосування левофлоксацину.

Найбільш схильні до тендинітів і розривів сухожиль пацієнти віком від 60 років, пацієнти, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, а також пацієнти з порушенням функції нирок, пацієнти з трансплантаціями цілісних органів та пацієнти, які одночасно застосовують кортикостероїди. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. Добову дозу необхідно коригувати для пацієнтів літнього віку, беручи до уваги кліренс креатиніну.

Необхідно ретельно спостерігати за такими пацієнтами та консультуватися з лікарем, якщо спостерігаються симптоми тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення). При підозрі на тендиніт застосування левофлоксацину слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля), (див. розділ «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування (до декількох тижнів після завершення курсу лікування) препаратом може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. При підозрі на псевдомембранозний коліт слід негайно припинити застосування препарату і якнайшвидше розпочати підтримувальну терапію, а якщо необхідно – специфічну терапію (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 судоми. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Як і інші

хінолони, Левасепт слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з ураженнями центральної нервової системи (ЦНС), при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього НПЗЗ або препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), наприклад теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин таким пацієнтам слід застосовувати з обережністю та моніторити можливе виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих із порушеннями функції нирок (нирковою недостатністю), див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Реакції підвищеної чутливості

Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку пацієнтам слід припинити лікування негайно і звернутися до лікаря.

Тяжкі шкірні реакції

Повідомляли про розвиток виражених шкірних побічних реакцій (SCAR), включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN), також відомий як синдром Лайєлла, синдром Стівенса–Джонсона (SJS) та реакції на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок. 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 SJS, TEN або DRESS при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта у жодному разі не можна розпочинати повторно. Пацієнтам слід порадити негайно звернутися до лікаря перед продовженням лікування у разі появи реакцій на шкірі та/або слизових оболонках.

Зміна рівня глюкози у крові

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

Профілактика фотосенсибілізації

Повідомляли про випадки фотосенсибілізації при застосуванні левофлоксацину. З метою її уникнення пацієнтам не рекомендується перебувати під дією сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного УФ-випромінювання, солярій) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Через потенційний ризик збільшення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/МНС) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), у разі одночасного застосування слід контролювати показники згортання крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин.

У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді після прийому одноразової дози

левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У разі, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів.

Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Слід з обережністю застосовувати Левасепт пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як, наприклад:

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

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

Аневризма аорти та розшарування аорти.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, існує підвищений ризик розвитку аневризми та розшарування аорти після прийому фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку.

У зв'язку з цим фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь-ризик та після розгляду інших можливих методів лікування пацієнтів з аневризмою в сімейному анамнезі або пацієнтів, яким діагностовано аневризму аорти та/або розшарування аорти, або у разі наявності інших факторів ризику або станів, що зумовлюють аневризму та розшарування аорти (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса-Данло, синдром Такаюсу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертонія, атеросклероз).

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

Периферична нейропатія

Повідомляли про випадки сенсорної або сенсомоторної периферичної нейропатії, яка може швидко наставати, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин, 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. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, щоб попередити виникнення необоротного стану.

Гепатобілярні розлади

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про випадки некротичного гепатиту аж до печінкової недостатності, що становить загрозу для життя, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та 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 серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання, у пацієнтів з міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із міастенією гравіс в анамнезі.

Розлади зору

Є повідомлення (22 повідомлення у світі) про розвиток відшарування сітківки при застосуванні антибіотиків фторхінолонового ряду.

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», «Побічні реакції»,).

Суперінфекція

При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривалому, можливий ріст резистентних мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно вжити належних заходів.

Вплив на лабораторні дослідження

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

Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, тому можливий хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Під час призначення необхідно брати до уваги офіційні настанови щодо доцільного застосування антибактеріальних засобів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

Через відсутність досліджень за участю людей і зважаючи на можливість ушкодження хіолонами суглобового хряща в організмі, який росте, Левасепт протипоказано призначати вагітним. Якщо під час лікування препаратом Левасепт установлюється вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Період годування груддю. Левасепт протипоказаний до застосування в період годування груддю.

Інформації щодо виділення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються в грудне молоко. Через відсутність досліджень за участю людей і зважаючи на можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, Левасепт 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.

Пацієнтам, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами, слід враховувати можливі небажані реакції з боку нервової системи (запаморочення/вертиго, заляклість, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, розлади процесів руху, у тому числі під час ходьби).

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Левасепт приймати 1–2 рази на добу. Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника.

Левасепт у даній лікарській формі (таблетки) можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування левофлоксацином, розчином для інфузій, використовуючи при цьому такі ж дози.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби і становить не більше 14 днів. Рекомендовано продовжувати застосування препарату принаймні протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Таблетки Левасепт слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати таблетки можна незалежно від вживання їжі.

Препарат треба застосовувати щонайменше за 2 години до або через 2 години після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, диданозину (лише для форм, які містять алюміній або магній у буферних засобах) та сукральфату, оскільки зазначені препарати можуть

знижувати абсорбцію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Рекомендоване дозування для дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, із кліренсом креатиніну понад 50 мл/хв

Таблиця 3

Показання	Добова доза (залежно від тяжкості), мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування (залежно від тяжкості)
Гострий бактеріальний риносинусит	500	1	10–14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт	500	1	7–10 днів
Негоспітальна пневмонія	500	1–2	7–14 днів
Неускладнений цистит	250*	1	3 дні
Гострий пієлонефрит	500	1	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1	7–14 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500	1–2	7–14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500	1	28 днів
Легенева сибірська виразка	500	1	8 тижнів

Особливі популяції

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок
із кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв

Таблиця 4

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

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

*- Оскільки таблетка не ділиться, у разі призначення дози меншої за 500 мг слід застосовувати препарати левофлоксацину у відповідному дозуванні

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції 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 у корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Левасепт протипоказаний для застосування дітям та підліткам (віком до 18 років) через ризик пошкодження суглобового хряща.

Передозування.

Симптоми передозування левофлоксацину – це порушення з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості, судомні напади); реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок; можливе подовження інтервалу QT. Можливі галюцинації та тремор.

Лікування: симптоматичне. Варто проводити моніторинг ЕКГ, оскільки можлива пролонгація інтервалу QT. Для захисту слизової шлунка застосовувати антацидні засоби. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Немає жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Частоту побічних ефектів визначали за допомогою таких критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $>1/100$ до $<1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($\geq 1/10000$), частота невідома (не можна визначити з наявних даних).

Інфекції та інвазії:

нечасто: грибові 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;

частота невідома: агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи:

рідко: ангіоневротичний набряк, гіперчутливість;

частота невідома: анафілактичний шок, анафілактоїдний шок.

Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після прийому першої дози.

З боку метаболізму та харчування:

нечасто: анорексія;

рідко: гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на діабет;

частота невідома: гіперглікемія, гіпоглікемічна кома.

Ознаками гіпоглікемії можуть бути підвищений апетит, нервозність, пітливість, тремтіння кінцівок.

З боку ендокринної системи:

рідко: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ).

З боку психіки*:

часто: безсоння;

нечасто: нервозність; сплутаність свідомості, тривожність, неспокій, стани страху;

рідко: психотичні розлади (в т.ч. галюцинації, паранойя), депресія, ажитація, незвичайні сновидіння, нічні жахи;

частота невідома: психотичні реакції з самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій.

З боку нервової системи:*

часто: головний біль, запаморочення;

нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку);

рідко: конвульсії, парестезії;

невідомо: сенсорна або сенсомоторна периферична нейропатія, паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія (втрата смаку), синкопе, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

З боку органів зору:*

рідко: зорові порушення, такі як затуманення зору, нечіткість зору;

частота невідома: тимчасова втрата зору.

Були повідомлення про випадки відшарування сітківки (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів слуху та вушного лабіринту:*

нечасто: вертиго;

рідко: дзвін у вухах;

частота невідома: порушення слуху, втрата слуху.

З боку серця:

рідко: тахікардія, відчуття серцебиття;

частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця, шлуночкова аритмія та аритмія *torsade de pointes*, про які повідомляли переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT, подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT) та «Передозування»).

З боку судин:

рідко: артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи:

нечасто: диспное;

частота невідома: бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто: діарея, нудота, блювання;

нечасто: біль у животі, диспепсія, здуття живота, запор;

частота невідома: геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт; панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

часто: підвищення показників печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП);

нечасто: підвищення білірубіну крові;

частота невідома: жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями, гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз;

рідко: реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), стійка медикаментозна еритема.

частота невідома: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса–Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, реакції фоточутливості, лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит;

реакції з боку шкіри та слизових оболонок іноді можуть виникати навіть після застосування першої дози препарату.

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

нечасто: артралгія, міалгія;

рідко: ураження сухожиль, у тому числі їх запалення (тендиніт), наприклад ахіллового сухожилля; м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію *gravis*;

частота невідома: рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового), розриви зв'язок, розриви м'язів, артрит.

З боку нирок та сечовидільної системи:

нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові;

рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, унаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади:*

нечасто: астенія;

рідко: підвищення температури тіла (пірексія);

частота невідома: біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

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

*- Повідомляли про дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на декілька органів та функцій організму (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, які супроводжуються парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху), у зв'язку з використанням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від раніше існуючих факторів ризику.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

5 таблеток у блістері, 1 блістер у картонній упаковці (упаковка № 5); 10 таблеток у блістері, 1 блістер у картонній упаковці (упаковка № 10).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бафна Фармасьютікалс Лтд., Індія/Bafna Pharmaceuticals Ltd., India.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

147, Мадгаварам Ред Хіллс Роуд, Грентліон, Вілідж Вадакараї Ченнаї Таміл Наду IN 600052, Індія/147, Madhavaram Red Hills Road Grantlyon Village Vadakarai Chennai Tamil Nadu IN 600052, India.

Заявник. СКАН БІОТЕК ЛТД, Індія / SCAN BIOTECH LTD, India.

Місцезнаходження заявника. Е-4/300, Арера Колоні Екстеншн, 462016, Бхопал, (М.П.) India/ Е-4/300, Арера Колоні Екстеншн, 462016, Бхопал, (М.П.) Індія.