

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.11.2021 № 2537
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15596/02/01
№ UA/15596/02/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
11.12.2023 № 2101

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Леваксела®
(Levaxela®)

Склад:

діюча речовина: левофлорксацин;

1 таблетка містить левофлорксацину 250 мг або 500 мг у вигляді левофлорксацину гемігідрату;

допоміжні речовини: целюлоза мікрористалічна, гідроксипропілцелюлоза, кросповідон (тип А), магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, титану діоксид, макрогол 4000, жовтий захід FCF (E 110), індигокармін, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий – тільки для 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: рожеві, продовгуваті, двоопуклі таблетки з рисою;

таблетки по 500 мг: оранжеві, продовгуваті, двоопуклі таблетки з рисою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Левофлорксацин.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлорксацин – це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S(-) енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлорксацину.

Механізм дії. Левофлорксацин як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів діє на комплекс ДНК-гірази та топоізомерази IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Ступінь бактеріальної активності левофлорксацину 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 *gyrA*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлорксацином та іншими фторхінолонами. Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлорксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Контрольні точки

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) граничні значення МІК левофлораксацину, 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 левофлораксацину (версія 10.0, 2020-01-01):

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i> <i>Coagulase-negative staphylococci</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola and urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,05 мг/л	> 1 мг/л
ФК-ФД (не пов'язані з видами) контрольні точки	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів

²Сприйнятливості залежить від чутливості до ципрофлоксацину.

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

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus methicillin-susceptible*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci, group C i G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії

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

Анаеробні бактерії

Peptostreptococcus.

Інші

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

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

Аеробні грампозитивні бактерії

Узгоджено з матеріалами
з реєстраційного досьє

*Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus methicillin-resistant**

Coagulase negative Staphylococcus spp.

Аеробні грамнегативні бактерії

Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Providencia stuartii,

Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.

Анаеробні бактерії

Bacteroides fragilis.

Суттєво резистентні штами

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecium.

* Механізм резистентності *Staphylococcus aureus*, імовірно, має корезистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Левовфлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому C_{max} досягається протягом 1-2 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 99-100 %.

Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1-2 рази на добу.

Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після одноразового і повторного введення дози 500 мг, що вказує на його широке поширення у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Левовфлоксацин має здатність проникати у слизову оболонку бронхів, рідини епітеліальної вистилки, альвеолярних макрофагів, тканин легенів, шкіри (вмісту пухирів), тканин передміхурової залози та сечі. Однак левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

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

Лінійність

Левовфлоксацин має лінійну фармакокінетику в діапазоні доз від 50 до 1000 мг.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає порушення функції нирок. При порушенні функції нирок сповільнюється ниркове виведення та знижується кліренс, а період напіввиведення збільшується (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразової пероральної дози 500 мг

Узгоджено з матеріалами
з реєстраційного досьє

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-49	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.

Статеві відмінності

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідного тракту (див. розділ «Особливості застосування»);
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: профілактика після контактів та лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Для лікування наведених нижче інфекцій препарат Леваксела® слід застосовувати тільки тоді, коли вважається недоцільним застосування антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендують для лікування таких інфекцій:

- гострий бактеріальний синусит;
- загострення хронічної обструктивної хвороби легенів, включаючи бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;
- неускладнений цистит (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб Леваксела® також можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, у яких спостерігалось поліпшення під час початкового застосування левофлоксацину внутрішньовенно.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, до інших хінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату;
- епілепсія;
- ушкодження сухожиль, пов'язане зі застосуванням фторхінолонів в анамнезі;
- дитячий вік (до 18 років);
- вагітність та період 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 або алюміній, диданозин

Всмоктування левофлоксацину значно знижується при застосуванні солей заліза, магнієвих або алюмінієвих антацидів або диданозину (це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнійвмісними буферними засобами) одночасно із препаратом. Одночасне застосування фторхінолонів та мультивітамінних препаратів, що містять цинк, знижує їх абсорбцію після перорального прийому. Не рекомендується застосовувати препарати, які містять двовалентні чи тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, магній- або алюмінійвмісні антациди або диданозин (це стосується лише лікарських форм диданозину з

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 його 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 препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Теofilін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теofilіном. Проте можливе суттєве зниження порогу судомних нападів при одночасному застосуванні хінолонів з теofilіном, НПЗЗ та іншими лікарськими засобами, які знижують 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 знижується при наявності циметидину на 24 %, при наявності пробенециду – на 34 %. Це пов'язано з тим, що обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовували у процесі дослідження, малоймовірно, що статистично значущі кінетичні відмінності будуть мати клінічну значимість. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Інша інформація

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

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне співвідношення (МНС)) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT, наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні лікарські засоби (див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)).

Інша значуща інформація

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

Інші види взаємодій

Вживання їжі

Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії лікарського засобу Леваксела® з харчовими продуктами, тому його можна приймати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, які раніше мали серйозні побічні реакції при застосуванні препаратів, що містять хінолон або фторхінолон (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик резистентності

Для метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим чи 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 належним чином діагностовані.

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

Легенева форма сибірської виразки: застосування препарату для лікування людини базується на основі даних *in vitro* про сприйнятливість *Bacillus anthracis* та експериментальних даних про застосування препарату тваринам разом з обмеженими даними про його застосування для лікування людини. Лікарі повинні звернутися до національних та/або міжнародних узгоджених настанов щодо лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їх віку та вже існуючих факторів ризику, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (тривалі місяці або роки), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що зачіпають різні, іноді множинні системи організму (опорно-рухового апарату, нервової системи, психіки та органів чуття). Прийом левофлоксацину слід негайно припинити при появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, а пацієнтам потрібно звернутися до лікаря за консультацією.

Тендиніт і розрив сухожиль

Запалення сухожилля та розрив сухожилля (найчастіше, але не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двобічний, може виникнути вже протягом 48 годин після початку лікування левофлоксацином і виникає навіть протягом декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль підвищується у пацієнтів старшого віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів, у пацієнтів, які отримують добові дози 1000 мг, і у тих, хто одночасно отримував кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування застосування із кортикостероїдами.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болочий набряк, запалення) лікування левофлоксацином потрібно припинити та розглянути альтернативне лікування. Слід провести належне лікування ураженої кінцівки (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не застосовувати, якщо спостерігаються ознаки тендинопатії.

Аневризма і розшарування аорти, регургітація/недостатність клапанів серця

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми і розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів, особливо у людей старшого віку. Повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні), та регургітації/функціональної недостатності будь-якого клапана серця у пацієнтів, які приймали фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Тому фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користі/ризик і після розгляду інших варіантів лікування пацієнтів із випадками аневризми або вродженої вади клапанів серця у сімейному анамнезі, або у пацієнтів із вже

діагностованою аневризмою та/або розшаруванням аорти або захворюваннями серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику або станів, що провокують:

- як аневризму аорти, так і розшарування та регургітацію/функціональну недостатність серцевого клапана (наприклад, запалення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або судинний синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково до цього
- аневризму та розшарування аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або діагностований атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково до цього
- регургітацію/функціональну недостатність серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик виникнення аневризми та розшарування аорти та їх розрив також може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно приймають системні кортикостероїди.

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

Пацієнтам необхідно негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення гострої задишки, раптового відчуття серцебиття або розвитку набряку черевної порожнини чи нижніх кінцівок.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжкого ступеня, стійка та/або з домішками крові, яка виникає під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування), може бути симптомом захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*. Найтяжчою формою даного захворювання є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). У зв'язку з цим лікаря слід враховувати можливу наявність захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*, якщо у пацієнта на тлі лікування левофлоксацином або після нього розвивається діарея тяжкого ступеня. При підозрі на захворювання, зумовлене *Clostridium difficile*, левофлоксацин слід негайно відмінити та у невідкладному порядку розпочати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечника, у цьому випадку протипоказані.

Пацієнти зі схильністю до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші хінолони, його слід з надзвичайною обережністю застосовувати пацієнтам, схильним до судом, та при одночасному застосуванні лікарських засобів, що знижують поріг судомних нападів, наприклад теофіліну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі виникнення судомного нападу левофлоксацин слід відмінити (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з прихованими або явними порушеннями активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолоновими антибіотиками. Тому у разі необхідності застосування левофлоксацину за пацієнтами слід здійснювати нагляд щодо можливого виникнення гемолізу.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Оскільки левофлоксацин виводиться в основному нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

Левофлоксацин може призвести до серйозних, потенційно летальних реакцій підвищеної чутливості (наприклад, від ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку), в окремих випадках після застосування першої ж дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні реакцій гіперчутливості пацієнтам необхідно відмінити прийом левофлоксацину, негайно звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона і реакція на лікарський засіб з еозинofilією 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 проводити ретельне спостереження. 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 синдром Стівенса – Джонсона, ТЕН або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, то забороняється починати лікування пацієнта левофлоксацином повторно.

Зміна рівня глюкози у крові

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомлялося про випадки змін з боку рівня глюкози у крові, серед яких були як випадки гіпоглікемії, так і випадки гіперглікемії, які частіше зустрічається у людей літнього віку, що спостерігалися зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів із цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози у крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо пацієнт повідомляє про порушення рівня глюкози у крові, лікування слід негайно припинити і розглянути альтернативну антибактеріальну терапію препаратами, що не містять фторхінолонів.

Профілактика фотосенсибілізації

Зафіксовано випадки фотосенсибілізації на тлі застосування левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Для запобігання фотосенсибілізації пацієнтам не рекомендується піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, штучне ультрафіолетове випромінювання, солярій) під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому левофлоксацину.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К

Через можливе підвищення рівня показників згортання крові (протромбіновий час/МНС) та/або збільшення частоти геморагічних ускладнень у пацієнтів, які отримують левофлоксацин у комбінації з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), при одночасному застосуванні цих лікарських засобів необхідно контролювати показники коагуляційних тестів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити негайно при появі перших ознак або симптомів цих реакцій та слід попередити пацієнтів звернутися до лікаря за консультацією. Слід розглянути альтернативну антибактеріальну терапію нефторхінолонами 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 фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- вроджений або набутий синдром подовження інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, що мають здатність подовжувати інтервал QT (протиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



- порушення балансу електролітів (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози (Пацієнти літнього віку)», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, включаючи левофлоксацин, повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводило до виникнення парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості.

Пацієнти, у яких при застосуванні левофлоксацину розвиваються такі симптоми нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, повинні повідомити про це лікаря, щоб запобігти розвитку потенційно незворотного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення

При застосуванні левофлоксацину (переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом) зафіксовано випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота.

Загострення myasthenia gravis

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

Порушення зору

Якщо при прийомі левофлоксацину виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, 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 призвести до надмірного росту нечутливих (резистентних) до препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Вплив на результати лабораторних досліджень

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати, отримані при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювоту, повинні пройти негайне медичне обстеження. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити; у разі підтвердження прийом левофлоксацину не слід відновлювати. Слід бути обережними пацієнтам з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Левифлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим призводити до хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб Леваксела® містить барвник жовтий захід FCF (E 110), який може викликати алергічну реакцію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність досліджень та можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левифлоксацин протипоказаний у період вагітності або годування груддю. Якщо під час лікування левифлоксацином діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Левифлоксацин не зумовлював порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

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

Левифлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з 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 тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

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

Таблетки Леваксела також можна застосовувати для завершення курсу терапії у пацієнтів, у яких спостерігалось поліпшення під час початкового лікування внутрішньовенним введенням левифлоксацину; враховуючи біоеквівалентність парентеральної та пероральної форм, можна застосовувати таку саму дозу.

Таблиця 3

Дозування для пацієнтів з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну > 50 мл/хв (залежно від тяжкості інфекції)

Показання	Доза, мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування
Гострий бактеріальний синусит	500	1 раз	10-14 днів
Загострення хронічної обструктивної хвороби легенів бактеріальної етіології, включаючи бронхіт	500	1 раз	7-10 днів
Негоспітальна пневмонія	500	1-2 рази	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500	1 раз	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1 раз	7-14 днів
Неускладнені інфекції (цистит)	250	1 раз	3 дні
Хронічний бактеріальний простатит	500	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500	1-2 рази	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500	1 раз	8 тижнів

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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

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

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

Пацієнти з 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 (див. розділ «Особливості застосування («Тендиніт і розрив сухожиль» та «Подовження інтервалу QT»)).

Спосіб застосування

Таблетки Леваксела® слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Для корегування дози таблетки можуть бути розділені по рисці. Таблетки можна приймати під час або між прийомами їжі. Таблетки Леваксела® слід приймати принаймні за 2 години до або після прийому антацидів, які містять залізо, солі цинку, магній чи алюміній, або диданозину (це стосується тільки лікарських форм диданозину з алюмінієм або магнієм, що містять буферні агенти) чи сукральфату, оскільки вказані препарати можуть знижувати всмоктування левофлоксацину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Левофлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років), оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Симптоми: сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, галюцинації, тремор, нудота, ерозія слизових оболонок, подовження інтервалу QT.

Лікування: терапія симптоматична. Беручи до уваги можливе подовження інтервалу QT, потрібно здійснювати моніторинг показників ЕКГ, через можливе подовження інтервалу QT.

У разі очевидного передозування призначають промивання шлунка. Для захисту слизової оболонки шлунка можна застосовувати антацидні засоби. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз, неефективні для видалення левофлоксацину з організму. Специфічного антидоту не існує.

Побічні реакції.

Нижче вказані побічні реакції за системами органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів побічні реакції зазначені у порядку зменшення їхньої серйозності.

Класи та системи	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
------------------	-------	---------	-------	------------------

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Інфекції та інвазії		Грибкові інфекції, включаючи інфекції, спричинені грибками роду <i>Candida</i> ; резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку кровоносної та лімфатичної систем		Лейкопенія, еозинофілія	Тромбоцитопенія, нейтропенія	Панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
З боку імунної системи			Набряк Квінке, підвищена чутливість ²	Анафілактичний шок ¹ , анафілактоїдний шок ^{1,2}
З боку ендокринної системи			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)	
Порушення обміну речовин і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет; гіпоглікемічна кома ²	Гіперглікемія ²
З боку психіки ³	Безсоння	Тривожність, сплутаність свідомості, нервозність	Психотичні реакції (наприклад, із галюцинаціями, параноєю); депресія, ажитація, порушення сну, жакливі сновидіння, делірій	Психотичні розлади із загрозовою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства ²
З боку нервової системи ³	Головний біль, запаморочення	Сонливість, тремор, дисгевзія	Судоми ^{2,4} , парестезія, порушення пам'яті	Периферична сенсорна нейропатія ² ; периферична сенсорна моторна нейропатія; паросмія, в тому числі аносмія;

Узгоджено з матеріалами
12 реєстраційного досьє



				дискінезія, екстрапірамідальні розлади, агевзія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія
З боку органів зору ³			Порушення зору, такі як затуманений зір ²	Транзиторна втрата зору ² , увеїт
З боку органів слуху та лабіринту ³		Вертиго	Шум у вухах	Втрата слуху, погіршення слуху
З боку серця ⁵			Тахікардія, відчуття серцебиття	Шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця; шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (спостерігається переважно у хворих із факторами ризику пролонгації інтервалу QT); подовження інтервалу QT, зареєстроване з допомогою ЕКГ ^{2, 6}
З боку судинної системи ⁵			Артеріальна гіпотензія	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Задишка		Бронхоспазм, алергічний пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, блювання, нудота	Біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор		Геморагічна діарея, яка рідко може бути ознакою ентероколіту, включаючи псевдомембранозний коліт ² ; панкреатит ²

З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужної фосфатази, ГГТ)	Підвищення рівня білірубину в крові		Жовтяниця і тяжкі ураження печінки, у тому числі випадки розвитку летальної гострої печінкової недостатності, насамперед у хворих з тяжкими основними захворюваннями ² ; гепатит
З боку шкіри та підшкірних тканин ⁷		Висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз	Реакція з еозинofilією та системними симптомами (DRESS) ² , фіксована лікарська еритема	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, поліморфна еритема, реакції фотосенсибілізації ² , лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини ³		Артралгія, біль у м'язах	Розлади сухожиль ^{2,4} , включаючи тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля); м'язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів з міастенією ²	Гострий некроз скелетних м'язів; розрив сухожиль (наприклад, ахіллового сухожилля) ^{2,4} ; розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит
З боку сечовивідної системи		Підвищення рівня креатиніну в крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні розлади та реакції в місці введення ⁴		Астенія	Гарячка	Біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці, кінцівках)

¹ Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

² Див. розділ «Особливості застосування».

³ Див. розділ «Протипоказання».

⁴ При застосуванні хінолонів та фторхінолонів повідомляли про дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж 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, нейропатія, пов'язана 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»).

⁵Випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні), та регургітації/функціональної недостатності будь-якого клапана серця у пацієнтів, які приймали фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

⁶Див. розділ «Передозування».

⁷Реакції з боку шкіри та слизової оболонки можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату. До інших побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням фторхінолонів, належать напади порфірії у хворих на порфірію.

Звітування про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 таблетці у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

По 5 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери в картонній коробці.

По 7 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

11. 11. 2023

Текст узгоджено

02. 11. 2023

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє