ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕБЕЛ

(LEBEL)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кросповідон, натрію стеарилфумарат; покриття Opadry Y1 7000 White: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, є S (-) енантіомером рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

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

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК (МПК)).

Механізм резистентності. Резистентність до левофлоксацину розвивається у поетапному

процесі завдяки мутаціям сайта-мішені в обох топоізомерах II типу, ДНК-гіразі та топоізомеразі IV. Інші механізми резистентності, такі як непроникний бар'єр (поширений у *Pseudomonas aeruginosa*) та ефлюксний механізм, також можуть вплинути на чутливість до левофлоксацину.

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

Контрольні точки. Рекомендовані Європейським комітетом із тестування антимікробної чутливості (EUCAST) контрольні точки MIK для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від мікроорганізмів з помірною чутливістю та мікроорганізми з помірною чутливістю від резистентних мікроорганізмів, представлені у нижченаведеній таблиці з тестування MIK (мг/л).

Клінічні контрольні точки MIK EUCAST для левофлоксацину (версія 2.0, 2012-01-01):

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriacae	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
Staphylococcus spp.	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2 мг/л	>2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤ 1 мг/л	>2 мг/л
Haemophilus influenzae[2, 3]	≤ 1 мг/л	>1 мг/л
Moraxella catarrhalis[3]	≤ 1 мг/л	>1 мг/л
Контрольні точки, не пов'язані з видами[4]	≤ 1 мг/л	>2 мг/л

1. Контрольні точки левофлоксацину відносяться до лікування високими дозами.
2. Низький рівень резистентності до фторхінолонів (MIK ципрофлоксацину становить 0,12-0,5 мг/л) може мати місце, але немає доказів клінічного значення цієї резистентності для інфекцій дихальних шляхів, спричинених *Haemophilus influenzae*.
3. Штами з величинами MIK, вищими від контрольної точки чутливості, є дуже рідкісними або про них ще не повідомляли. Тести на ідентифікацію та антимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити та якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у відповідну лабораторію. Допоки не буде доведено клінічну відповідь для підтверджених ізолятів з MIK вище поточної контрольної точки резистентності, про них слід повідомляти як про резистентні.
4. Контрольні точки застосовуються до пероральної дози від 500 мг х 1 до 500 мг х 2 і внутрішньовенної дози від 500 мг х 1 до 500 мг х 2.

Антибактеріальний спектр

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

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії *Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus, Streptococci,* група C і G, *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumonia, Streptococcus pyogenes.*
Аеробні грамнегативні бактерії *Eikenella corrodens, Haemophilus influenza, 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 *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний*, *Staphylococcus coagulase spp.*
Аеробні грамнегативні бактерії *Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.*
Анаеробні бактерії *Bacteroides fragilis*
Природньо резистентні штами Аеробні грампозитивні бактерії *Enterococcus faecium*

*Метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* з великою вірогідністю може мати спільну резистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 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 застосування і застосування повторної дози 500 мг, що вказує на добрий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Левофлоксацин має здатність проникати до слизової оболонки бронхів, бронхоальвеолярної

рідини, альвеолярних макрофагів, тканин легенів, шкіри (вмісту пухирів), тканин передміхурової залози та сечі. Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, 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 та внутрішньовенного застосування левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Загальний кліренс левофлоксацину після одноразового введення дози 500 мг становив 175 ± 29,2 мл/хв. Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів (перорального та внутрішньовенного).

Лінійність

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні 50-1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового прийому 500 мг препарату перорально.

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.

Гендерні відмінності

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Левофлоксацин показано для лікування у дорослих таких інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»):

– гострий бактеріальний синусит;

– загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включно із бронхітом;

– негоспітальна пневмонія;

– ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин;

– неускладнений цистит (див. розділ «Особливості застосування»)

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

– гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідного тракту (див. розділ «Особливості застосування»);

– хронічний бактеріальний простатит;

– легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого компонента препарату; епілепсія; ушкодження сухожиль після попереднього застосування фторхінолонів; дитячий вік; період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антациди, які містять магній та алюміній: лікарські засоби, що містять солі заліза, цинку, диданозин.

Всмоктування левофлоксацину суттєво зменшується при одночасному застосуванні з антацидами, що містять магній та алюміній, лікарськими засобами, які містять солі заліза, або з диданозином (диданозин у буферній таблетці з алюмінієм або магнієм). Одночасне застосування фторхінолонів з мультивітамінами, що містять цинк, призводить до зниження їх всмоктування.

Рекомендований термін часу між прийомом левофлоксацину та вищезазначеними лікарськими засобами повинен становити не менше 2 годин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Солі кальцію мінімально впливають на всмоктування левофлоксацину.

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 виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, НПЗП та іншими лікарськими засобами, які зменшують судомний поріг. Відомо, що концентрація левофлоксацину при супутньому прийомі фенбуфену приблизно на 13 % вища, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину.

Нирковий кліренс левофлоксацину знижується при супутньому прийомі циметидину на 24 %, при супутньому прийомі пробенециду – на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при застосуванні у дозах, що досліджувалися, статистично значущі відмінності в кінетичних параметрах, ймовірно, не мають клінічного значення. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інші лікарські засоби

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

Вплив препарату на інші лікарські засоби

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) можуть підвищуватися показники коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або з'являтися 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 застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT, наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди, антипсихотичні лікарські засоби (див. розділ «Особливості застосування» («Подовження інтервалу QT»)).

Левофлоксацин не впливає на фармакокінетику теофіліну, який переважно метаболізується за допомогою CYP1A2, тому можна вважати, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Інші форми взаємодії

Вживання їжі

Не спостерігалося клінічно значущої взаємодії препарату з харчовими продуктами, тому левофлоксацин, таблетки, можна приймати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування препарату пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризику (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик розвитку резистентності

Метицилінрезистентний S. aureus

Метицилінрезистентний золотистий стафілокок (МРЗС) резистентний до фторхінолонів, у тому числі й до левофлоксацину, тому левофлоксацин не рекомендується призначати для лікування інфекцій, спричинених МРЗС, за винятком випадків, коли підтверджена чутливість мікроорганізму до левофлоксацину (і зазвичай рекомендовані антибактеріальні засоби для лікування інфекцій, спричинених МРЗС, вважаються непридатними).

Левофлоксацин можна призначати для лікування гострого бактеріального синуситу і

загострення хронічного бронхіту при адекватній діагностиці даних захворювань.

Найчастішим збудником інфекцій сечовивідних шляхів може бути резистентна до левофлоксацину *Escherichia coli*, що слід врахувати, призначаючи левофлоксацин пацієнтам із захворюваннями сечовивідних шляхів. При призначенні фторхінолонів слід враховувати місцеву поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

Сибірська виразка

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

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції

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

Тендиніт і розрив сухожиль

Тендиніт і розрив сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді бічний, можуть виникати протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розрив сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантаціями цілісних органів та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування препаратом слід припинити, а також розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, яким 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. При першій появі міоклонусу левофлоксацин слід негайно відмінити та розпочати необхідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжка, стійка або з домішками крові упродовж або після лікування (включаючи кілька тижнів після лікування) левофлоксацином, може бути симптомами хвороби, спричиненої *Clostridium difficile (CDAD). CDAD за тяжкістю може варіювати від слабкого до*

стану, що загрожує життю; найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату, а пацієнтів необхідно терміново лікувати підтримувальними засобами, також може виникнути потреба специфічної терапії (наприклад, пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечнику, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Препарат протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і у випадку з іншими хінолонами, левофлоксацин слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, зокрема пацієнтам із попередніми ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього НПЗП чи препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), наприклад теофіліном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи судом (див. розділ «Побічні реакції») лікування левофлоксацином необхідно припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази схильні до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолінів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

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

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри

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

Зміна рівня глюкози в крові

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомлялося про випадки змін з боку рівня глюкози в крові, серед яких були як випадки гіпоглікемії, так і випадки гіперглікемії, 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 в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо пацієнт повідомляє про відхилення від норми рівня глюкози в крові, терапію лікарським засобом слід негайно припинити та розглянути можливість застосування альтернативного антибіотика, що не належить до фторхінолонів.

Профілактика фотосенсибілізації

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»), з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів чи штучного УФ-випромінювання (наприклад, ламп штучного ультрафіолетового випромінювання, солярію) через можливу фотосенсибілізацію під час прийому левофлоксацину або протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

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

Психотичні реакції

Відомо про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. У рідкісних випадках такі реакції прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді навіть після прийому однієї дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У разі, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Слід розглянути альтернативну антибактеріальну терапію не фторхінолонами та вжити відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами та пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

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

– вроджений синдром подовження інтервалу QT;

– супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (таких як протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики);

– нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);

– літній вік;

– хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія);

– одночасне застосування лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (у тому числі антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби); пацієнти літнього віку і жінки більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT, тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, таким категоріям пацієнтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози» («Пацієнти літнього віку»), «Передозування», «Побічні реакції»).

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводили до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнти, які застосовують препарат, повинні інформувати свого лікаря, або запобігти розвитку потенційно незворотного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення

Відомо про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожувала життю, при прийомі левофлоксацину, 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, чорна сеча, 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 із підтримки дихання. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з *myasthenia gravis* в анамнезі.

Порушення зору

Якщо при прийомі левофоксацину 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

При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривалому, можливий розвиток опортуністичних інфекцій та ріст резистентних мікроорганізмів. При розвитку вторинної інфекції необхідно вжити відповідних заходів.

Лабораторні дослідження

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати за допомогою специфічних методів.

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

Аневризма / розшарування аорти та регургітація / недостатність серцевого клапана

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми або розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів при застосуванні 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 отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Тому антибіотики із групи фторхінолонів слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду можливості застосування інших варіантів лікування для пацієнтів з аневризмою / розшаруванням аорти, пацієнтів із наявністю випадків аневризми аорти у сімейному анамнезі чи вродженою вадою серцевих клапанів або для пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти або захворюванням серцевого клапана або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і для регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або судинний синдром Елерса – Данлоса, синдром Тернера, артеріїт Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит, відомий атеросклероз) або
- для аневризми та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена), або
- для регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит). Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розриву може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У випадку виникнення різкого абдомінального болю, болю у грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

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

Гострий панкреатит

Пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою у разі гострого дихального дистресу, появи нападу серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок. У

пацієнтів, які отримують левофлоксацин, може виникнути гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, у яких наявні нудота, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, повинні негайно пройти медичне обстеження. Якщо є підозра на гострий панкреатит, прийом левофлоксацину слід припинити; якщо підтверджено діагноз панкреатиту, левофлоксацин не слід повторно вводити. Рекомендується обережність пацієнтам з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутися 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямого чи непрямого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин протипоказано призначати вагітним та жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час лікування препаратом настала вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Період годування груддю. Левофлоксацин протипоказаний до застосування у період годування груддю. Інформації щодо виділення 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 (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

Пацієнтам, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами, слід врахувати можливі небажані реакції з боку нервової системи (запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, розлади процесів руху, у т. ч. під час ходьби), які порушують здатність пацієнта до концентрації уваги чи швидкості його реакції.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб приймати 1 або 2 рази на добу. Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника.

Лікарський засіб також може бути використаний для завершення курсу терапії у пацієнтів, у яких спостерігалося поліпшення під час початкового застосування левофлоксацину внутрішньовенно; враховуючи біоеквівалентність парентеральних і пероральних форм, можна застосовувати однакове дозування.

Дозування

Нижче наведено рекомендоване дозування левофлоксацину.

Дорослим пацієнтам із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну понад 50 мл/хв) слід дотримуватися таких рекомендацій:

Показання	Добова доза	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування
Гострий бактеріальний синусит	500 мг	1 раз	10–14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, у т. ч. бронхіт	500 мг	1 раз	7–10 днів
Негоспітальна пневмонія	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг	1 раз	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів включно з пієлонефритом	500 мг	1 раз	7–14 днів
Неускладнений цистит	250 мг	1 раз	3 дні
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500 мг	1 раз	8 тижнів

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

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
50-20 мл/хв	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
	перша доза: 250 мг; наступні: 125* мг/24 години	перша доза: 500 мг; наступні: 250 мг/24 години	перша доза: 500 мг; наступні: 250 мг/12 годин
19-10 мл/хв	перша доза: 250 мг; наступні: 125* мг/ 48 годин	перша доза: 500 мг; наступні: 125* мг/24 години	перша доза: 500 мг; наступні: 125* мг/12 годин

<10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД[1])	перша доза: 250 мг; наступні: 125* мг/48 годин	перша доза: 500 мг; наступні: 125* мг/24 години	перша доза: 500 мг; наступні: 125* мг/24 години

*Застосовувати у відповідному дозуванні.

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

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 функція нирок не порушена, немає потреби у корекції дози (див. розділ «Особливості застосування» («Тендиніт та розриви сухожиль», «Подовження інтервалу QT»)).

Діти.

Застосування препарату протипоказано дітям, оскільки не виключено ушкодження суглобового хряща (див. розділ «Протипоказання»).

–

Передозування.

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, найважливіші ознаки, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку центральної нервової системи, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості і судомні напади, міоклонус, подовження інтервалу QT, а також шлунково-кишкові реакції, такі як нудота та ерозії слизової оболонки.

Під час постмаркетингового застосування левофлоксацину спостерігалися ефекти з боку центральної нервової системи, включаючи сплутаність свідомості, судоми, галюцинації і тремор.

У випадку передозування слід проводити симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Для захисту слизової оболонки шлунка можна застосовувати антациди. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз і ХАПД, не є ефективними для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Частота побічних ефектів, визначалася за допомогою таких критеріїв: дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (≥1/10000), частота невідома (не можна визначити з наявних даних).

У кожній групі побічні реакції подано у порядку зниження ступеня тяжкості.

Системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
Інфекції та інвазії		Грибкова інфекція, включаючи інфекцію, спричинену грибками роду *Candida* Резистентність патогенних мікроорганізмів		
Система крові та лімфатична система		Лейкопенія Еозинофілія	Тромбоцитопенія Нейтропенія	Недостатність кісткового мозку, зокрема апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
Імунна система			Ангіоневротичний набряк Гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)	Анафілактичний шок[a] Анафілактоїдний шок[a] (див. розділ «Особливості застосування»)
Метаболізм і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування») Гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)	Гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»)
Ендокринна система			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону	
Психіка*	Безсоння	Тривожність Сплутаність свідомості Нервозність	Психотичні реакції (наприклад, з галюцинаціями, параноєю) Депресія Ажитація Незвичні сновидіння Нічні кошмари Делірій	Психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування») Манія

Нервова система*	Головний біль Запаморочення	Сонливість Тремор Дисгевзія	Судоми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») Парестезія Погіршення пам’яті	Периферична сенсорна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування») Периферична сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування») Паросмія, включаючи аносмію Дискінезія (порушення координації рухів) Екстрапірамідні розлади Агевзія Синкопе Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія Міоклонус
Органи зору*			Порушення зору, такі як затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»)	Тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування») Увеїт
Органи слуху і лабіринту*		Вертиго	Дзвін у вухах	Втрата слуху Порушення слуху
Серце**			Тахікардія Відчуття серцебиття	Шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця Шлуночкова аритмія і піруетна тахікардія (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT) Подовжений інтервал QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»)
Судини**	Флебіт — тільки у разі внутрішньвенного застосування		Гіпотензія	
Дихальна система		Диспное		Бронхоспазм Алергічний пневмоніт
Шлунково-кишковий тракт	Діарея Блювання Нудота	Біль у животі Диспепсія Здуття живота Запор		Геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, у тому числі псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування») Панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»)

Гепатобіліарна система	Підвищення показників печінкових ензимів (аланінамінотрансфераза [АЛТ] / аспартатамінотрансфераза [АСТ], лужна фосфатаза, гамма-глутамілтрансфераза [ГГТ])	Підвищення білірубіну крові		Жовтяниця і тяжке ураження печінки, включаючи випадки летальної гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування») Гепатит
Шкіра та підшкірна тканина[b]		Висипання Свербіж Кропив’янка Гіпергідроз	Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування») Медикаментозний дерматит	Токсичний епідермальний некроліз Синдром Стівенса — Джонсона Мультиформна еритема Реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування») Лейкоцитокластичний васкуліт Стоматит Гіперпігментація шкіри
Скелетно-м’язова та сполучна тканини*		Артралгія Міалгія	Ураження сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт (наприклад ахіллового сухожилля) М’язова слабкість, що може мати значення для пацієнтів з міастенією гравіс (див. розділ «Особливості застосування»)	Рабдоміоліз Розрив сухожилля (наприклад ахіллового сухожилля) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») Розрив зв’язок Розрив м’язів Артрит
З боку сечовидільної системи		Збільшення рівня креатиніну в сироватці крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальний стан і стан місця введення*	Реакції в місці введення (біль, почервоніння) — тільки у разі внутрішньовенного застосування	Астенія	Пірексія	Біль (у тому числі біль у спині, грудях і кінцівках)

[a] Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.

[b] Шкірно-слизові реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.

* Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалої (кілька місяців або років) інвалідизації та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні системи організму (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією та невралгією, втомою, психіатричними симптомами (включаючи розлади сну, тривожність, напади паніки, депресію та суїцидальні думки), порушенням пам'яті та концентрації, порушенням слуху, зору, смаку та запаху), у зв'язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Інші побічні реакції, асоційовані із застосуванням фторхінолонів: напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, № 299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.