ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування|вживанню| лікарського засобу

ЛЕВОФЛОКСАЦИН-ЗДОРОВ'Я

(LEVOFLOXACIN-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату у перерахуванні на левофлоксацин 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, магнію стеарат|, натрію кроскармелоза, тальк, кросповідон, титану діоксид (Е 171), тартразин (Е 102).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні|фізико-хімічні| властивості: таблетки, вкриті оболонкою, від світло-жовтого до жовтого кольору, |таблетки|вкриті оболонкоюз|із| двоопуклою поверхнею. На поперечному розрізі видно два шари.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин. 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. Як антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гіраза та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка (ФК/ФД). Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації в сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальною інгібуючою концентрацією (MIK).

Механізм резистентності. Стійкість до левофлоксацину набувається у вигляді ступеневого процесу мутації цільового сайту в обох типах топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як бар'єрне проникнення (поширене у *Pseudomonas aeruginosa*) та механізми відтоку, також можуть впливати на чутливість до левофлоксацину.

Встановлено перехресну резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних препаратів.

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

Клінічні контрольні точки MIK EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01):

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriacae	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Pseudomonas spp.	≤0,001 мг/л	>1 мг/л
Acinetobacter spp.	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Staphylococcus aureus	≤0,001 мг/л	>1 мг/л
Коагулазонегативні стафілококи		
Enterococcus spp.[1]	≤4 мг/л	>4 мг/л
Streptococcus pneumoniae	≤0,001 мг/л	>2 мг/л
Streptococci груп A, B, C і G	≤0,001 мг/л	>2 мг/л
Haemophilus influenzae	≤0,06 мг/л	>0,06 мг/л
Moraxella catarrhalis	≤0,125 мг/л	>0,125 мг/л
Helicobacter pylori	≤1 мг/л	>1 мг/л
Aerococcus sanguinicola та *urinae*[2]	≤2 мг/л	>2 мг/л
Aeromonas spp.	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Граничні значення ФК-ФД (не пов’язані з видом)	≤0,5 мг/л	>1 мг/л

1. лише неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.
2. про чутливість можна судити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів і бажано отримувати локальну інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звертатися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, коли користь препарату, щонайменше для деяких типів інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види
Аеробні грампозитивні бактерії: *Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus, Streptococci* груп C і 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, Chlamidia trachomatis, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum.*

Непостійно чутливі види (набута резистентність >10 %)
Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний*, коагулазонегативний *Staphylococcus spp.*
Аеробні грамнегативні бактерії: *Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.*
Анаеробні бактерії: *Bacteroides fragilis.*

Природно резистентні штами
Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecium.*

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

Фармакокінетика.

Абсорбція. Прийнятий перорально, левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, пік концентрації у плазмі крові досягається через 1-2 години. Абсолютна біодоступність становить 99-100 %.

Їжа мало впливає на всмоктування левофлоксацину.

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

Розподіл. Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з білками сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після однократної та повторюваної дози 500 мг, що вказує на широкий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму. Було продемонстровано проникнення левофлоксацину у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів, альвеолярні макрофаги, легеневу тканину, шкіру (рідину пухирів), тканину простати і сечу. Проте левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація. Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять <5 % дози і виділяються з сечею. Левофлоксацин стереохімічно стабільний та не підлягає інверсії хіральної структури.

Виведення. Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення ($t_{½}$) становить 6-8 годин). Виводиться переважно нирками (>85 % введеної дози).

Середній загальний кліренс левофлоксацину після одноразової дози 500 мг був 175 ± 29,2 мл/хв.
Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного і перорального введення, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів введення.

Лінійність. Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні від 50 до 1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю. На фармакокінетику левофлоксацину впливає ступінь порушення ниркової функції. При погіршенні функції нирок знижується ниркове виведення і кліренс, а період напіввиведення збільшується як показано у таблиці нижче.

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразової пероральної дози 500 мг:

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 і пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов’язаних із кліренсом креатиніну.

Гендерні відмінності. Окремий аналіз щодо пацієнтів жіночої і 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. Препарат призначати дорослим для лікування наступних інфекцій:
• Гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечових шляхів.
• Хронічний бактеріальний простатит.
• Легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування.

При нижчезазначених інфекціях препарат слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним використовувати антибактеріальні препарати, які зазвичай рекомендуються для лікування цих інфекцій.

• Гострий бактеріальний синусит.
• Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, зокрема бронхіту.
• Негоспітальна пневмонія.
• Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин.

• Неускладнений цистит.
Препарат також може бути використаний для завершення курсу терапії у пацієнтів, у яких показано поліпшення під час початкового лікування левофлоксацином внутрішньовенно. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних препаратів.

Протипоказання. Гіперчутливість до левофлоксацину/інших хінолонів або допоміжних речовин, епілепсія, наявність в анамнезі уражень сухожилля внаслідок прийому фторхінолонів. Не застосовувати дітям або підліткам у період росту, а також жінкам у 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 або антациди, що містять магній або 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 пероральної абсорбції. Не рекомендується приймати препарати, що містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній або алюміній, або диданозин (лише для форм диданозину, які

містять буферні агенти алюмінію або магнію), протягом 2 годин до/після застосування левофлоксацину у таблетках (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Солі кальцію мінімально впливали на пероральну абсорбцію левофлоксацину.

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

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

Пробенецид і циметидин. Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину (24 %) і пробенециду (34 %). Це відбувається тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Незважаючи на це, статистично значущі кінетичні відмінності навряд чи матимуть клінічну значимість. Слід з обережністю призначати левофлоксацин одночасно з препаратами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

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

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

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

Антагоністи вітаміну К. При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомляли про підвищення значень коагуляційних тестів (ПЧ/МНС) та/або кровотечу, яка може бути тяжкою. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Левофлоксацин, 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 відзначалося впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є маркерним субстратом для ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Інші види взаємодії

Їжа. Не спостерігалося клінічно значущої взаємодії з їжею. Таким чином, препарат можна приймати незалежно від прийому їжі.

Особливості застосування. Варто уникати застосування лікарського засобу пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції у минулому при застосуванні хінолонів та фторхінолонів. Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризику.

Ризики резистентності. Для метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність спільної резистентності до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин. 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 (а застосування загальноприйнятих антибактеріальних препаратів для лікування MRSA-інфекцій вважається недоцільним).

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

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

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

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції. У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони і фторхінолони, незалежно від віку й наявності факторів ризику, виникали тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні побічні реакції, що вражали різні системи організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психічну й органи чуття). У разі появи перших ознак або симптомів будь-якої побічної реакції застосування лікарського засобу слід негайно припинити та звернутися за консультацією до лікаря.

Тендиніт та розриви сухожиль. Тендиніт та розрив сухожилля (особливо, але не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двосторонній, може мати місце протягом 48 годин від початку лікування левофлоксацином і навіть через кілька місяців після припинення застосування левофлоксацину. Ризик тендиніту і розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантованими органами та у пацієнтів, які приймають кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) необхідно припинити застосування левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Необхідна належна терапія пошкодженої кінцівки (кінцівок), наприклад іммобілізація. Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'явилися ознаки тендинопатії.

Міоклонус. Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які застосовували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у

пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile. Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування препаратом (включаючи кілька тижнів після лікування) може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile (CDAD).* CDAD за тяжкістю може варіювати від легкого ступеня до стану, що загрожує життю; найбільш тяжкою формою є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо розглянути даний діагноз у хворих, у яких розвивається серйозна діарея під час або після лікування левофлоксацином. Якщо CDAD підозрюється або підтверджено, слід негайно припинити застосування препарату і без затримки розпочати відповідну терапію. Антиперистальтичні лікарські засоби протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом. Хінолони можуть знижувати судомний поріг і спричинити судоми. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання») та, як і інші хінолони, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, або при сумісному лікуванні активними субстанціями, що знижують судомний поріг, такими як теофілін. У випадку нападів судом (див. розділ «Побічні реакції») лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів. Тому, якщо левофлоксацин потрібно буде застосовувати цим пацієнтам, слід стежити за можливим виникненням гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, доза препарату має бути скоригована для пацієнтів із порушенням функції нирок.

Реакції гіперчутливості. Левофлоксацин може спричинити серйозні, потенційно летальні реакції гіперчутливості (наприклад ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку), іноді після застосування першої дози. У цьому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до лікаря або викликати швидку допомогу для організації відповідних невідкладних заходів.

Тяжкі шкірні побічні реакції. **Повідомляли про розвиток** тяжких шкірних побічних реакцій, включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN, також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса–Джонсона (SJS) та медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок. Пацієнтів слід попередити про ознаки й симптоми виражених шкірних реакцій та здійснювати ретельний нагляд. Якщо такі ознаки і 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 ні в якому разі не можна розпочинати повторно.

Зміна рівня глюкози у крові. При застосуванні хінолонів, особливо хворим на цукровий діабет, які одночасно приймають пероральні гіпоглікемічні засоби (наприклад глібенкламід) або інсулін, повідомляли про зміни рівня глюкози у крові (включаючи як гіперглікемію, так і гіпоглікемію). Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У хворих на цукровий діабет

необхідно контролювати рівень цукру у крові.

У разі порушення глікемічного контролю застосування левофлоксацину слід негайно припинити та призначити альтернативне антибактеріальне лікування без фторхінолонів.

Профілактика фотосенсибілізації. Повідомляли про випадки фоточутливості при застосуванні левофлоксацину. Щоб запобігти фотосенсибілізації, пацієнтам рекомендовано уникати під час лікування і протягом 48 годин після припинення прийому левофлоксацину впливу сильного сонячного світла або опромінення штучними джерелами УФ-променів (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій).

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К. Через можливе збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/МНС) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовувати одночасно.

Психотичні реакції. Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок і самодеструктивної поведінки, іноді лише після одноразового прийому дози левофлоксацину. При перших ознаках або симптомах вказаних реакцій пацієнту слід негайно припинити прийом левофлоксацину і звернутися до свого лікаря за консультацією. В такому разі рекомендується призначити альтернативну терапію, що не включає фторхінолони, та вжити відповідні заходи. Потрібно з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам з психотичними розладами або 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, наприклад:

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;

- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічних засобів класу IA та III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотичних засобів);

- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);

- хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, у цих популяціях.

Периферичні нейропатії. У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводять до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які застосовують левофлоксацин, слід поінформувати свого лікаря перед продовженням лікування, якщо розвиваються симптоми нейропатії, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб запобігти розвитку потенційно необоротного стану.

Гепатобіліарні порушення. При прийомі левофлоксацину повідомляли про випадки некротичного гепатиту аж до летальної печінкової недостатності, переважно у пацієнтів з

тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування і звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви і симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, забарвлення сечі у чорний колір, 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. Серйозні побічні реакції, встановлені у постмаркетинговому періоді, у тому числі летальні випадки і потреба у респіраторній підтримці, були асоційовані з використанням фторхінолонів у хворих з міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс в анамнезі.

Розлади зору. Якщо порушується зір або наявний будь-який вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Суперінфекція. Застосування левофлоксацину, особливо довготривале, може призводити до росту резистентних мікроорганізмів. Якщо протягом терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

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

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

Аневризма та розшарування аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана. Існують дані про підвищений ризик аневризми і розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та розшарування 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»).

Таким чином, фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик і після розгляду інших варіантів терапії у пацієнтів з аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів в сімейному анамнезі, або пацієнтів з діагнозом аневризма аорти та/або розшарування аорти, або із захворюванням серцевого клапану, або при наявності інших факторів ризику або сприятливих умов

· як і для аневризми і розшарування аорти, так і для регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково

· для аневризми та розшарування аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково

· для регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит). Ризик аневризми і розшарування аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

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

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

Гострий панкреатит. У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід проінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнтів, у яких виникає нудота, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, потрібно негайно обстежити. При підозрі на гострий панкреатит застосування левофлоксацину слід припинити, у разі підтвердження діагнозу застосування левофлоксацину не поновлювати. Потрібно бути обережними при лікуванні пацієнтів із панкреатитом в анамнезі.

Порушення з боку крові. Під час лікування левофлоксацином може розвинутися недостатність кісткового мозку, зокрема лейкопенія, нейтропенія, панцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, апластична анемія або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на будь-яке з цих порушень слід контролювати результати аналізу крові. У разі отримання аномальних результатів варто розглянути питання щодо припинення лікування левофлоксацином.

Допоміжні речовини. Тартразин (Е 102), який входить до складу препарату, може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

Існують дані про дослідження на тваринах, які не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив стосовно репродуктивної токсичності. Однак через відсутність досліджень дії на організм людини і з огляду на експериментальні дані, що вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща організму, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю. Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Інформації щодо проникнення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються у грудне молоко. Через відсутність досліджень за участю людей і з огляду на експериментальні дані про можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща організму, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність. Відомо, що левофлоксацин не призводив до розладів фертильності і репродуктивної функції у щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Лікарський засіб має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Деякі побічні реакції (наприклад

запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, зумовлювати підвищений ризик у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при водінні автомобіля або керуванні механізмами).

Спосіб застосування|вживання| та дози. Препарат приймати 1 або 2 рази на добу. Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника.

Препарат також може бути використаний для завершення курсу терапії у пацієнтів, у яких показано поліпшення під час початкового лікування левофлоксацином внутрішньовенно; враховуючи біоеквівалентність парентеральних та оральних форм, можна застосовувати однакове дозування.

Дозування. Наступні рекомендації щодо дози можуть бути надані для препарату:

Дозування для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну >50 мл/хв).

Показання	**Добова доза (залежно від тяжкості)**	**Тривалість лікування (залежно від тяжкості)**
Гострий бактеріальний синусит	500 мг 1 раз на добу	10-14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, зокрема бронхіту	500 мг 1 раз на добу	7-10 днів
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази на добу	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг 1 раз на добу	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечових шляхів	500 мг 1 раз на добу	7-14 днів
Неускладнений цистит	250 мг 1 раз на добу	3 дні
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин	500 мг 1-2 рази на добу	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500 мг 1 раз на добу	8 тижнів

Особливі популяції.

Порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤50 мл/хв).

Кліренс креатиніну	**Режим дозування 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[2] мг/ 24 години	*наступні:* 250 мг/ 24 години	*наступні:* 250 мг/ 12 годин
19-10 мл/хв	*наступні:* 125[2] мг/ 48 годин	*наступні:* 125[2] мг/ 24 години	*наступні:* 125[2] мг/ 12 годин
<10 мл/хв (включаючи гемодіаліз і ХАПД)[1]	*наступні:* 125[2] мг/ 48 годин	*наступні:* 125[2] мг/ 24 години	*наступні:* 125[2] мг/ 24 години

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

[2]Оскільки таблетка не ділиться, у випадку призначення препарату у дозі менше 250 мг слід застосовувати препарати левофлоксацину з можливістю такого дозування.

Порушення функції печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці і виводиться переважно нирками.

Пацієнти літнього віку. Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби у корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування. Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетки можна приймати під час або між прийомами їжі. Препарат треба застосовувати щонайменше за 2 години до або після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, або диданозину (лише для форм диданозину, які містять буферні агенти алюмінію або магнію) і сукральфату, оскільки можливе зменшення абсорбції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти. Препарат протипоказаний дітям віком до 18 років.

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, 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, міоклонус, галюцинації і тремор.

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

Побічні реакції. Наведена нижче інформація базується на даних клінічних досліджень у понад 8300 пацієнтів і на великому післяреєстраційному досвіді левофлоксацину.

Частота визначена виходячи з наступного умовного позначення: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000),

невідомо (не може бути оцінено за наявними даними).

У рамках кожної частотної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності проявів:

Класифікація за органами і системами	**Часто (≥1/100, <1/10)**	**Нечасто (≥1/1000, <1/100)**	**Рідко (≥1/10000, <1/1000)**	**Невідомо (не може бути оцінено за наявними даними)**
Інфекції та інвазії		Грибкова інфекція, включаючи інфекцію, спричинену грибками роду *Candida* Резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку системи крові та лімфатичної системи		Лейкопенія Еозинофілія	Тромбоцитопенія Нейтропенія	Недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію
З боку імунної системи			Ангіоневротичний набряк Гіперчутливість	Анафілактичний шок[a] Анафілактоїдний шок[a]
З боку ендокринної системи			**Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону**	
З боку метаболізму і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет Гіпоглікемічна кома	Гіперглікемія
Психічні розлади*	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 Манія

З боку нервової системи*	Головний біль Запаморочення	Сонливість Тремор Дисгевзія	Судоми Парестезія Порушення пам’яті	Периферична сенсорна нейропатія Периферична сенсомоторна нейропатія Паросмія, включаючи аносмію Дискінезія Екстрапірамідні розлади Агевзія Синкопе Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія Міоклонус
З боку органів зору*			Порушення зору, такі як затуманення зору	Тимчасова втрата зору Увеїт
З боку органів слуху і лабіринту*		Вертиго	Дзвін у вухах	Втрата слуху Порушення слуху
З боку серця**			Тахікардія Відчуття серцебиття	Шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця Шлуночкова аритмія і піруетна тахікардія (повідомляли переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT) Подовжений інтервал QT на ЕКГ
З боку судин**			Гіпотензія	
З боку дихальної системи		Диспное		Бронхоспазм Алергічний пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	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 Панкреатит
Гепатобіліарні розлади	Підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	Підвищення білірубіну крові		Жовтяниця і тяжке ураження печінки, включаючи випадки летальної гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями Гепатит

З боку шкіри та підшкірної тканини[b]	Висипання Свербіж Кропив’янка Гіпергідроз	**Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), медикаментозний дерматит**	Токсичний епідермальний некроліз Синдром Стівенса–Джонсона Мультиформна еритема Реакції фоточутливості Лейкоцитокластичний васкуліт Стоматит Гіперпігментація шкіри
З боку скелетно-м’язової та сполучної тканин*	Артралгія Міалгія	Ураження сухожилля, у тому числі тендиніт (наприклад ахіллового сухожилля) М’язова слабкість, що може мати значення для пацієнтів з міастенією гравіс	Рабдоміоліз Розрив сухожилля (наприклад ахіллового сухожилля) Розрив зв’язок Розрив м’язів Артрит
З боку сечовидільної системи	Збільшення креатиніну в сироватці крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні порушення і стан місця введення*	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.

* У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, реєстрували дуже рідкісні випадки тривалої (кілька місяців або років) інвалідизації та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що вражали різні системи організму. Серед таких реакцій – тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії із супутньою парестезією та невралгією, втома, психіатричні симптоми (зокрема порушення сну, тривожність, панічні атаки, депресія та суїцидальні думки), погіршення пам’яті та концентрації уваги, а також порушення слуху, зору, смаку та нюху. В деяких випадках вказані реакції виникали у пацієнтів, які не мали факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про 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. 3 роки.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки по 250 мг № 10 у блістері у коробці або 500 мг № 7, № 10 у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я»)

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП»)