ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТАЙГЕРОН®

(TIGERON®)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин (levofloxacin);

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрат у перерахуванні на левофлоксацин 500 мг або 750 мг;

допоміжні речовини: повідон К29/32, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, покриття Opadry 03B84681 рожевий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколі, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки капсулоподібної форми, вкриті оболонкою, рожевого кольору з тисненням «500» або «750» 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, що є S (-) енантіомером рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

Механізм дії.

Як антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гіразу та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка.

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної

концентрації в сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та від мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

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

Клінічні контрольні точки МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01).

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriacae	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Pseudomonas spp.	≤0,001мг/л	>1 мг/л
Acinetobacter spp.	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Staphylococcus aureus	≤0,001мг/л	>1 мг/л
Коагулазонегативні стафілококи		
Enterococcus spp.[1]	≤4 мг/л	>4 мг/л
Streptococcus pneumoniae	≤0,001мг/л	>2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤0,001мг/л	>2 мг/л
Haemophilus influenzae	≤0,06 мг/л	>0,06 мг/л
Moraxella catarrhalis	≤0,125мг/л	>0,125мг/л
Helicobacter pylori	≤1 мг/л	>1 мг/л
Aerococcus sanguinicola ma urinae[2]	≤2 мг/л	>2 мг/л
Aeromonas spp.	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Фармакокінетичні/фармакодинамічні (не пов'язані з видами) граничні значення	≤0,5 мг/л	>1 мг/л

[1] Лише неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

[2] Висновок про чутливість можна зробити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів. 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, сумнівна.

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.

Види, щодо яких набута резистентність може бути проблемою
Аеробні грампозитивні бактерії:
Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus метицилінрезистентний*, коагулазо-негативний *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, C_{max} 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 одноразової 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 із сечею. Левофлоксацин стереохімічно стабільний та не підлягає інверсії хіральної структури.

Виведення.

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться із плазми крові відносно повільно (період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить 6-8 годин). Виводиться переважно нирками (>85 % введеної дози). Середній загальний кліренс левофлоксацину після одноразової дози 500 мг становив 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 $t_{1/2}$ 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
$t_{1/2}$ (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 клінічно значущі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат призначати дорослим для лікування наступних інфекцій (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»):

· 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»).

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

· Гострий бактеріальний синусит.

· Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт.

· Негоспітальна пневмонія.

· Ускладнені інфекції шкіри і м’яких тканин.

· Неускладнений цистит (див розділ «Особливості застосування»).

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 застосовування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів або до допоміжних речовин препарату.

Епілепсія.

Наявність в анамнезі уражень сухожилля внаслідок прийому фторхінолонів.

Дитячий вік до 18 років.

Період вагітності та 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 (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 «Особливості застосування»).

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати.

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин.

Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується при застосуванні 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 із 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, із варфарином) повідомляли про підвищення значень коагуляційних тестів (ПЧ/МНС) та/або кровотечі, яка може бути тяжкою. Зважаючи на це, пацієнтам, 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 IA та III, 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 вживання їжі

Особливості застосування.

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, в анамнезі яких виникали серйозні побічні реакції внаслідок прийому лікарських засобів, що містять хінолони або фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати тільки при відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

Метицилінрезистентний Staphylococcus aureus.

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 або підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

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

Застосування препарату для лікування людини базується на даних *in vitro* про сприйнятливість *Bacillus anthracis*, а також експериментальних даних про застосування препарату тваринам та обмежених даних про його застосування для лікування людини. Лікарі повинні звернутися до національних та/або міжнародних консенсусних протоколів лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції

Повідомлялось про розвиток дуже рідкісних тривалих (протягом місяців або років),

інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, які впливають на різні, або іноді на декілька систем організму людини (кістково-м'язову, нервову, психічну системи та органи чуття), у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їх віку та наявних факторів ризику. При появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції застосування левофлоксацину слід негайно припинити та звернутися за консультацією до лікаря.

Тендиніт та розриви сухожиль.

Тендиніти та розриви сухожиль (особливо, ахіллового сухожилля, однак не лише його), іноді двобічні, можуть виникати протягом 48 годин від початку лікування хінолонами чи фторхінолонами або навіть через кілька місяців після припинення терапії. Пацієнти старшого віку, або із порушенням функції нирок чи з трансплантованими органами, пацієнти які отримують більше1000 мг левофлоксацину на добу, а також ті, хто приймають кортикостероїди, мають вищий ризик розвитку тендинітів та розривів сухожиль. Зважаючи на це, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів із левофлоксацином.

При появі перших ознак тендинітів (наприклад, запалення та набряк, що супроводжується болем) застосування левофлоксацину слід припинити та розглянути альтернативне лікування. Уражену кінцівку(-и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Не слід застосовувати кортикостероїди при виникненні ознак 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 слабкого до стану, що загрожує життю; найтяжчою 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 у випадку з іншими хінолонами, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, або при сумісному лікуванні активними субстанціями, що знижують церебральний судомний поріг, такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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, дозу препарату необхідно скоригувати для пацієнтів із порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості).

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

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, які можуть бути небезпечними для життя чи смертельними, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, або відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона (ССД), медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення препарату пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми виражених шкірних реакцій та необхідність ретельно стежити за ними. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити лікування левофлоксацином і розглянути альтернативне лікування. Якщо при застосуванні левофлоксацину у пацієнта розвинулася одна із таких серйозних побічних реакцій, як ССД, ТЕН, ГГЕП або DRESS-синдром, лікування левофлоксацином у нього ні в якому разі не слід 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). Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. У хворих на цукровий діабет необхідно контролювати рівень глюкози у крові (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо пацієнт повідомляє про порушення рівня глюкози в крові, лікування левофлоксацином слід негайно припинити та розглянути альтернативну антибактеріальну терапію.

Профілактика фотосенсибілізації.

Повідомляли про випадки фоточутливості при застосуванні левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). 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.

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

Психотичні реакції.

Зафіксовано психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок і самодеструктивної поведінки, іноді лише після одноразового прийому дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У разі, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити і вдатися до відповідних заходів. Слід розглянути альтернативну антибактеріальну терапію не фторхінолонами та вжити 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 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 молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, цим групам пацієнтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Периферична нейропатія.

У пацієнтів, які отримували хінолони чи фторхінолони, реєструвалися випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводила до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які застосовують левофлоксацин, рекомендується повідомляти лікарю про розвиток наступних симптомів нейропатії: біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, щоб попередити виникнення потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

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 із застосуванням фторхінолонів хворим із міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із міастенією гравіс в анамнезі.

Порушення зору.

Якщо при прийомі левофоксацину виникають будь-які порушення 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 довготривале, може призводити до росту резистентних мікроорганізмів. Якщо протягом терапії розвивається суперінфекція, необхідно вжити належних заходів.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

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 хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Аневризма/розшарування аорти, регургітація/недостатність серцевого клапана.

В епідеміологічних дослідженнях повідомляли про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, і регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»).

Були отримані повідомлення про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнених розривом (включно з випадками з летальним наслідком), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та розгляду інших можливих варіантів лікування у пацієнтів з аневризмою аорти або вродженою вадою серцевого клапана в анамнезі, або у пацієнтів, які мають аневризму та/або розшарування аорти чи захворювання серцевого клапана, а також інші чинники ризику або стани, що сприяють їхньому розвитку:

- як для аневризми/розшарування аорти, так і для регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, такі захворювання сполучної тканини як синдром Марфана або судинний синдром Елерса–Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит);

- для аневризми/розшарування аорти (наприклад, такі захворювання судин як артерііт Такаясу або гігантоклітинний артерііт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена);

- для регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик аневризми/розшарування аорти та їхній розрив може бути підвищеним у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди.

У разі 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 появи гострої задишки, нового нападу серцебиття, набряку живота або нижніх кінцівок.

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 – лікування левофлоксацином не слід відновлювати. Слід бути обережними пацієнтам із 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.

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

Період 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 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.

Левофлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з 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 та дози.

Препарат приймати 1 або 2 рази на добу. Доза залежать 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 із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 50 мл/хв).

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

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

Особливі популяції

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≤50 мл/хв).

Кліренс креатиніну, мл/хв	Режим дозування		
	250* мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
50-20	*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	*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 (включаючи гемодіаліз і 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

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

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

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»).

Діти. Препарат протипоказаний дітям віком до 18 років (див. розділ «Протипоказання»).

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 (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Симптоми. Найважливішими ознаками, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку центральної нервової системи, включаючи сплутаність

свідомості, міоклонус, галюцинації, тремор, 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 порушення з боку центральної нервової системи, включаючи сплутаність свідомості, судоми, галюцинації та тремор.

Лікування. 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.

Нижче вказані побічні реакції за системами органів та частотою: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), невідомо (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначені у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Інфекції та інвазії: нечасто – грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, резистентність патогенних мікроорганізмів.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто – лейкопенія, еозинофілія; рідко – тромбоцитопенія, нейтропенія; невідомо – недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію.

З боку імунної системи: рідко – ангіоневротичний набряк, гіперчутливість, (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – анафілактичний шок*, анафілактоїдний шок* (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи: рідко – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

(SIADH).

З боку метаболізму та харчування: нечасто – анорексія; рідко – гіпоглікемія, в основному у пацієнтів, хворих на діабет, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

*Психічні розлади****:* часто – безсоння; нечасто – тривожність, сплутаність свідомості, нервозність; рідко – психотичні реакції (наприклад, із галюцинаціями, параноєю), депресія, ажитація, незвичні сновидіння, нічні жахи, делірій; невідомо – психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (див. розділ «Особливості застосування»), манія.

*З боку нервової системи****:* часто – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість, тремор, дисгевзія; рідко – судоми (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам’яті ; невідомо – периферична сенсорна нейропатія

(див. розділ «Особливості застосування»), периферична сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), паросмія, включаючи аносмію, дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія, синкопе, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

*З боку органів зору****:* рідко – порушення зору, такі як затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»), невідомо – тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт.

*З боку органів слуху та рівноваги****:* нечасто – вертиго; рідко – шум у вухах; невідомо – порушення слуху, втрата слуху.

*З боку серця *****:* рідко – тахікардія, відчуття серцебиття; невідомо – шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця, шлуночкова аритмія і піруетна тахікардія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

*З боку судин*****:* рідко – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: нечасто – задишка (диспное); невідомо – бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, блювання, нудота; нечасто – біль у животі, диспепсія, здуття живота, запор; невідомо – геморагічна діарея, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи: часто – підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ); нечасто – підвищення рівня білірубіну в крові; невідомо – жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки летальної гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит.

*З боку шкіри та підшкірних тканин***:* нечасто – висипання, свербіж, кропив’янка, гіпергідроз; рідко - медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), стійка медикаментозна еритема; невідомо – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитопластичний васкуліт; стоматит, гіперпігментація шкіри, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку кістково-м’язової системи та сполучної тканини****:* нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля); м’язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію гравіс (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового сухожилля; див. розділ «Особливості застосування»), розрив зв’язок, розрив м’язів, артрит.

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

*Загальні розлади****:* нечасто – астенія; рідко – піректсія; невідомо – біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

Інші побічні реакції, пов’язані із застосуванням фторхінолонів, включають:

- напади порфірії у хворих на порфірію.

* Анафілактичні та анафілактоїдні реакції іноді можливі навіть після застосування першої дози.

** Реакції з боку шкіри та слизової оболонки іноді можливі навіть після застосування першої дози.

*** Повідомляли про розвиток дуже рідкісних тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні, іноді - на декілька систем органів чи органи чуття [включно із такими реакціями як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатія, асоційована із парестезією, невралгія, втома, симптоми з боку психіки (які можуть включати, але не обов’язково обмежуватися розладами сну, тривожністю, панічними атаками, депресією та суїцидальними думками), порушення пам’яті і концентрації уваги, сплутаність свідомості, розлади слуху, зору, смаку та нюху], у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, в деяких випадках - без наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

**** Були отримані повідомлення про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнених розривом (включно з випадками з летальним наслідком), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 або 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.