

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОКСАЦИН-АСТРАФАРМ

(LEVOFLOXACIN-ASTRAPHARM)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, покриття «СелеКоат™» (гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Левовфлоксацин – це синтетичний антибіотик з класу фторхінолонів. Він є S(-) енантіомером рацемічної діючої речовини офлоксацину.

Механізм дії

Як антибактеріальний засіб групи фторхінолонів, левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гіраза і топоізомеразу IV.

Фармакокінетика / фармакодинаміка (ФК/ФД)

Бактерицидна активність левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові ($C_{\max}$) до мінімальної інгібуючої концентрації (MIK) або

співвідношення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) до МІК.

Механізм резистентності

Резистентність до левофлоксацину виникає поетапно шляхом мутацій у ділянках зв'язування на двох типах топоізомераз II – ДНК-гіразі й топоізомеразі IV. Також можуть впливати інші механізми, зокрема знижена проникність клітинної мембрани (часто в *Pseudomonas aeruginosa*) та активний викид із клітини (ефлюкс).

Існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. Завдяки специфічному механізму дії зазвичай не спостерігається перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Порогові значення

Рекомендовані порогові значення EUCAST для левофлоксацину, що відрізняють чутливі штами від штамів помірної чутливості та штамів помірної чутливості від резистентних штамів, представлені в таблиці 1 (мг/л).

Таблиця 1

Порогові значення EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0, 01-01-2020):

Збудник	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> [#] <i>Staphylococcus</i> <i>coagulansenegative</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus spp.</i> , групи A, B, C, G	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola</i> & <i>A. urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Критичні точки не пов'язані з видом	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

²Сприйнятливість можна визначити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності може змінюватися географічно та з часом для певних видів. Інформація про поширеність місцевої резистентності є корисною, особливо для лікування тяжких інфекцій. За необхідності доцільно звернутися за консультацією до спеціаліста, особливо коли ефективність препарату при певних інфекціях може бути поставлена під сумнів через поширеність місцевої резистентності.

Зазвичай чутливі мікроорганізми:

Грампозитивні аеробні бактерії:

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* (MRSA)[#], *Staphylococcus saprophyticus*, стрептококи груп C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Грамнегативні аеробні бактерії:

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

Анаероби:

Peptostreptococcus.

Інші:

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

Іноді чутливі (резистентність > 10 %):

Грампозитивні: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), коагулазонегативні стафілококи.

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

Анаероби: *Bacteroides fragilis*.

Природно резистентні мікроорганізми:

Enterococcus faecium.

[#]Метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA) часто має сумісну резистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика

Абсорбція

При застосуванні внутрішньо левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. $C_{\max}$ його у плазмі крові спостерігається через 1-2 години після застосування. Абсолютна біодоступність становить 99-100 %.

Їжа мало впливає на абсорбцію левофлоксацину.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин після прийому 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 та повторних доз 500 мг, що свідчить про його значний розподіл у тканинах організму.

Проникнення в тканини та рідини організму

Показано, що левофлоксацин проникає через слизову оболонку бронхів, епітеліальну рідину, альвеолярні макрофаги, тканину легень, шкіру (рідина з везикул), тканину передміхурової залози та сечу. Однак проникнення левофлоксацину в спинномозкову рідину є низьким.

Метаболізм

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

Виведення

Після перорального застосування або внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % введеної дози).

Середній видимий загальний кліренс левофлоксацину з організму після одноразової дози 500 мг становив $175 \pm 29,2$ мл/хв.

Немає суттєвої різниці між фармакокінетикою левофлоксацину після перорального застосування або внутрішньовенного введення, що свідчить про взаємозамінність перорального та внутрішньовенного шляхів застосування.

Лінійність

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику для доз від 50 до 1000 мг.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції нирок

На фармакокінетику левофлоксацину впливають порушення функції нирок. При зниженні функції нирок виведення та кліренс знижуються, а період напіввиведення збільшується, як показано в таблиці 2.

Таблиця 2

Фармакокінетика у пацієнтів з порушеннями функції нирок після одноразового перорального прийому 500 мг

Кліренс креатиніну [мл/хв]	< 20	20-49	50-80
Нирковий кліренс [мл/хв]	13	26	57
Період напіввиведення [год]	35	27	9

Пацієнти літнього віку

Немає суттєвих відмінностей між фармакокінетикою левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, за винятком різниці в кліренсі креатиніну.

Відмінності, пов'язані зі статтю

Окремий аналіз для чоловіків та жінок показав невеликі або незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину, пов'язані зі статтю. Немає доказів того, що ці відмінності, пов'язані зі статтю, мають клінічне значення.

Клінічні характеристики

Показання

Лікарський засіб Левофлоксацин-Астрафарм показано для лікування у дорослих таких інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- гострі бактеріальні синусити;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, у тому числі бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;

- неускладнений цистит

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

- ускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі гострий пієлонефрит);
- хронічний бактеріальний простатит.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання

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

Епілепсія.

Ушкодження сухожиль в анамнезі, пов'язані з застосуванням фторхінолонів.

Дитячий вік.

Період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Солі заліза, антациди, що містять магній та алюміній, диданозин

Всмоктування левофлоксацину значно зменшується, коли одночасно з ним приймати солі заліза та антациди, що містять магній чи алюміній, або диданозин (тільки лікарські форми диданозину з буферними речовинами, що містять алюміній або магній). Одночасне застосування фторхінолонів із полівітамінами, що містять цинк, зменшує їх пероральне всмоктування.

Не рекомендується застосовувати препарати, які містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній чи алюміній, або диданозин (це стосується лише лікарських форм диданозину, які містять буферні агенти алюмінію або магнію), протягом 2 годин до або після прийому таблеток левофлоксацину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Солі кальцію мінімально впливають на пероральне всмоктування левофлоксацину.

Сукральфат

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

Теофілін, фенбуфен чи 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 у разі наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину.

Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у разі наявності циметидину на 24 %, пробенециду – на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності не мали клінічної значимості. Слід з обережністю одночасно застосовувати левофлоксацин із лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інші препарати

У ході досліджень було продемонстровано, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при застосуванні левофлоксацину разом з такими лікарськими засобами: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

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

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левовфлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні засоби).

Інша інформація

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії левофлоксацин не впливав на фармакокінетику теофіліну (який є тестовим субстратом для CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Вживання їжі

Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами, тому таблетки Левовфлоксацин-Астрафарм можна приймати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, у яких спостерігалися серйозні побічні реакції при попередньому застосуванні лікарських засобів, що містять хінолони або фторхінолони (див. розділ «Протипоказання»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь / ризик (див. також розділ «Побічні реакції»).

*Метицилінрезистентний *S. aureus**

Для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим чи підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину (і якщо вважається неможливим застосування зазвичай рекомендованих антибактеріальних засобів для лікування MRSA-інфекцій).

Левовфлоксацин можна застосовувати для лікування гострого бактеріального синуситу та при загостренні хронічного бронхіту, якщо ці інфекції були правильно діагностовані.

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

Тендиніт та розриви сухожиль

Тендиніт і розрив сухожилля (зокрема ахіллового сухожилля, але не обмежуючись ним), іноді двобічний, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів з трансплантованими

паренхіматозними органами, пацієнтів, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, та у 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 потрібно лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення 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. При першій появі міоклонусу слід негайно відмінити застосування левофлоксацину та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування) може бути симптомом захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*. Захворювання, зумовлене *Clostridium difficile*, за своєю тяжкістю може варіювати від легкого до небезпечного для життя; найбільш тяжкою формою такого захворювання є псевдомембранозний коліт. У зв'язку з цим важливо брати до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, якщо на тлі лікування левофлоксацином або після нього розвивається тяжка діарея. При підозрі або підтвердженні *Clostridium difficile*-асоційованого захворювання слід негайно припинити застосування лікарського засобу і невідкладно почати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг та провокувати виникнення судом.

Левовфлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Як і інші хінолони, левофлоксацин слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, або які отримують супутнє лікування активними речовинами, що знижують судомний поріг, такими як теофілін. У випадку появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю та контролювати щодо можливого виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок (нирковою недостатністю).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

Левофлоксацин може спричиняти тяжкі реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку), які іноді виникають після першої дози. У цьому випадку пацієнтам слід припинити лікування негайно і звернутися до лікаря.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лаелла), синдром Стівенса–Джонсона (ССД) та реакції на лікарський засіб з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), які можуть призводити до летального наслідку.

Під час застосування лікарського засобу пацієнтів слід попередити про ознаки тяжких шкірних реакцій і ретельно стежити за їхнім станом.

При появі перших ознак цих реакцій слід негайно припинити прийом левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта спостерігається така серйозна шкірна реакція, як ТЕН, ССД та DRESS при застосуванні левофлоксацину, не слід призначати цей лікарський засіб будь-коли в майбутньому.

Дисглікемія

Під час застосування левофлоксацину, як і інших хінолонів, повідомляли про коливання рівня глюкози у крові, включаючи випадки гіперглікемії та гіпоглікемії, особливо у хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними пероральними засобами (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується ретельний нагляд за рівнем глюкози в крові у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»). При зміні рівня глюкози в крові у пацієнтів лікування левофлоксацином необхідно негайно припинити та розглянути можливість проведення альтернативної терапії антибіотиками не з групи фторхінолонів.

Профілактика фотосенсибілізації

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при застосуванні левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується піддаватися дії сильних сонячних променів чи штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Через можливе збільшення МНС і/або кровотечі у пацієнтів, які приймають левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), необхідно відстежувати результати коагуляційних тестів у таких випадках.

Психотичні реакції

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. У рідкісних випадках ці реакції прогресували до суїцидальних думок та

самодеструктивної поведінки, іноді після прийому лише однієї дози левофлоксацину. Якщо у пацієнтів виникають такі реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами та пацієнтам із психотичними 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;
- набутий синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, які подовжують інтервал QTс, тому необхідно дотримуватись обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, таким категоріям пацієнтів.

Розлади з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинути порушення функції 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 потрібно розглянути питання щодо припинення лікування левофлоксацином.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або м'язової слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або м'язова слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно проінформувати свого лікаря, аби запобігти виникненню потенційно необоротного стану.

Гепатобіліарні порушення

Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при застосуванні 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 прояви хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж чи біль у ділянці живота.

Лабораторні дослідження

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

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

*Аневризма або розшарування аорти та **регургітація / недостатність серцевого клапана***

У процесі епідеміологічних досліджень зафіксовано підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування 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»).**

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь / ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або із захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов

§ як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, **порушення сполучної тканини, такі як** синдром Марфана, синдром Елерса-Данлоса судинного типу або синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) **або додатково**

§ при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково

§ при регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

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

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

Пролонговані, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні небажані реакції

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їхнього віку і наявності факторів ризику спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж кількох місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій на лікарський засіб, що впливали на різні системи організму (кістково-м'язову, нервову системи, психіку, органи чуття). Слід порадити пацієнтам негайно припинити застосування левофлоксацину у разі появи перших симптомів будь-якої серйозної небажаної реакції та звернутися до лікаря.

Myasthenia gravis

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із *Myasthenia gravis*. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційному періоді повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання у пацієнтів з *Myasthenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *Myasthenia gravis* в анамнезі.

Розлади зору

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» 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.

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 блювання, повинні негайно звернутися до лікаря. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити. Якщо підтверджено гострий панкреатит, застосування левофлоксацину не слід відновлювати. Потрібно бути обережними пацієнтам із панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Допоміжні речовини

Лікарський засіб Левофлоксацин-Астрафарм містить натрію стеарилфумарат. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

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 на людині та ймовірність ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, лікарський засіб не можна призначати у період вагітності. Якщо під час лікування препаратом настала вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Період годування груддю

Лікарський засіб Левофлоксацин-Астрафарм протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо даних про виділення левофлоксацину в грудне молоко. Однак інші фторхінолони виділяються в грудне молоко. У зв'язку з відсутністю даних на людях та через ризик пошкодження фторхінолонами хрящів несучих суглобів організму, що росте, згідно з експериментальними даними, левофлоксацин не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Левофлоксацин не погіршував фертильність або репродуктивну здатність щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лікарський засіб Левофлоксацин-Астрафарм має незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення / вертиго, сонливість, розлади зору) можуть погіршити здатність пацієнта концентруватися та реагувати і, отже, можуть становити ризик у ситуаціях, коли ці здібності є особливо важливими (наприклад, керування автотранспортом або робота з механізмами).

Спосіб застосування та дози

Препарат приймати 1-2 рази на добу. Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника.

Таблетки можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення в ході первинного лікування левофлоксацином у формі розчину для інфузій, використовуючи при цьому такі ж дозування, зважаючи на біоеквівалентність парентеральної та пероральної форм лікарського засобу.

Таблетки ковтати не розжовуючи, запивати достатньою кількістю рідини. Застосовувати незалежно від вживання їжі.

Препарат слід застосовувати щонайменше за 2 години до або через 2 години після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, диданозину стосується лише форм, які містять алюміній або магній у буферних засобах)

та сукральфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 3

Дозування для дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв:

Показання	Доза, мг	Кількість прийомів на добу, разів	Тривалість лікування, днів
Гострі бактеріальні синусити	500	1	10-14
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, у тому числі бронхіт	500	1	7-10
Негоспітальні пневмонії	500	1-2	7-14
Неускладнений цистит	250	1	3
Хронічний бактеріальний простатит	500	1	28
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1	7-14
Гострий пієлонефрит	500	1	7-10
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500	1-2	7-14

Таблиця 4

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

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
50-20 мл/хв	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/24 год	перша доза - 500 мг наступні - 250 мг/24 год	перша доза - 500 мг наступні - 250 мг/12 год
19-10 мл/хв	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/48 год	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/24 год	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/12 год
< 10 мл/хв (у тому числі при гемодіалізі та ХАПД ¹)	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/48 год	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/24 год	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/24 год

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

Таблетки не призначені для поділу. У разі необхідності отримання меншого дозування слід застосовувати левофлоксацин в іншій лікарській формі.

Дозування для пацієнтів з порушеннями функції печінки

Коригування дози не потрібне, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці.

Дозування для пацієнтів літнього віку

Якщо функція нирок не порушена, немає потреби в коригуванні дози.

Діти

Лікарський засіб Левофлоксацин-Астрафарм протипоказаний дітям, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування

Симптоми: запаморочення, порушення свідомості, судомні напади, нудота та ерозія слизових оболонок.

У постмаркетинговий період спостерігалися симптоми з боку центральної нервової системи, включаючи сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації та тремор. Згідно з результатами досліджень, при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалася подовження інтервалу QT.

Лікування: симптоматичне і підтримувальне. Варто передбачити моніторинг ЕКГ, оскільки можливе виникнення пролонгації інтервалу QT. Для захисту слизової оболонки шлунка можна використовувати антацидні засоби. Левофлоксацин не видаляється ні шляхом гемодіалізу, ні шляхом перитонеального діалізу; специфічного антидоту не існує.

Побічні реакції

Частота побічних реакцій, зазначених нижче, визначалася за допомогою таких критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10\ 000$), частота невідома (не можна оцінити з наявних даних).

У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 5

Побічні реакції

Система органів	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними)
Інфекції та інвазії Резистентність патогенів		Грибкові інфекції, включаючи інфекції <i>Candida</i> , резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку системи крові та лімфатичної системи		Лейкопенія, еозинофілія	Тромбоцитопенія, нейтропенія	Відсутність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію
З боку імунної системи			Ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість	Анафілактичний шок ^a , анафілактоїдний шок ^a
З боку ендокринної системи			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)	
З боку обміну речовин і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на діабет; гіпоглікемічна кома	Гіперглікемія
Психіатричні захворювання*	Безсоння	Тривога, сплутаність свідомості, нервозність	Психотичні реакції (наприклад, галюцинації, параноя), депресія, метушня, незвичні сни, нічні жахи, делірій	Психотичні розлади з самоушкодженням, включаючи суїцидальні думки або спроби самогубства, манія

З боку нервової системи*	Головний біль, запаморочення	Сонливість, тремтіння, дисгевзія	Судоми, парестезії, проблеми з пам'яттю	Периферична сенсорна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»); периферична сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»); паросмія, включаючи аносмію; дискінезія; екстрапірамідний розлад; агевізія; синкопе; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія; міоклонія
Захворювання очей*			Порушення зору, такі як розмитість зору	Транзиторна втрата зору, увеїт
Розлади слуху та лабіринту*		Запаморочення	Шум у вухах	Втрата слуху Порушення слуху
Захворювання серця**			Тахікардія, відчуття серцебиття	Шлуночкова тахікардія, яка може призвести до зупинки серця; шлуночкова аритмія та <i>torsade de pointes</i> (про які повідомляють переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT, підтверджене електрокардіограмою
Судинні розлади**			Артеріальна гіпотензія	
Респіраторні, торакальні та середостінні розлади		Задишка		Бронхоспазм, алергічна пневмонія

Шлунково-кишкові розлади	Діарея, блювання, нудота	Біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор		Геморагічна діарея, яка в дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, зокрема псевдомембранозний коліт; панкреатит
Гепатобіліарні порушення	Підвищені печінкові ферменти (ALAT/ASAT, лужна фосфатаза, гамма GT)	Підвищений білірубін крові		Жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи летальні випадки гострої печінкової недостатності, головним чином у пацієнтів із серйозними основними захворюваннями; гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини ^b		Сверблячий висип, кропив'янка, гіпергідроз	Реакція на лікарські засоби з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), фіксоване висипання на препарат	Токсичний епідермальний некроліз; синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості, лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперпигментація шкіри
Опорно-руховий апарат та системні розлади*		Артралгія, міалгія	Ураження сухожиль, включаючи тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля); м'язова слабкість, яка може бути особливо важливою для пацієнтів з міастенією	Рабдоміоліз; розриви сухожиль (наприклад, ахіллового сухожилля); розрив зв'язок; розрив м'язів; артрит
З боку нирок і сечовивідних шляхів		Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні розлади та реакції у місці введення*		Астенія	Гарячка	Біль (особливо біль у спині, грудях і кінцівках)

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

^b Шкірні та слизові реакції іноді можуть виникати після прийому першої дози.

Інші побічні реакції, пов'язані з прийомом фторхінолонів, включають напади порфірії у хворих на порфірію.

*При застосуванні хінолонів та фторхінолонів повідомляли про дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж кількох місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних реакцій на лікарський засіб, що іноді впливали на кілька систем організму та органи чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатії, пов'язані з парестезією та невралгією, втом, психіатричні симптоми (в т. ч. розлади сну, тривога, панічні атаки, депресія та суїцидальні думки), порушення пам'яті і концентрації, а також порушення слуху, зору, смаку та нюху), у деяких випадках за відсутності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 7 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

08132, Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.