ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОКСАЦИН ЄВРО

(LEVOFLOXACIN EURO)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), тальк, поліетиленгліколь 6000, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

двоопуклі таблетки у формі капсули, вкриті плівковою оболонкою від світло-рожевого до рожевого кольору, з лінією розлому з одного боку та гладенькі з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин. Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Ступінь бактеріальної активності

левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК (МПК)).

Механізм резистентності. Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах gyr-A. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Контрольні точки

Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) граничні значення МІК левофлоксацину, що відділяють чутливих мікроорганізмів від помірно чутливих (помірно резистентних) та умовно чутливих від резистентних організмів, представлені у таблиці 1 тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

Клінічні граничні значення МІК левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01):

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

[1]Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

[2.] Сприйнятливість залежить від чутливості до ципрофлоксацину.

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

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus methicillin-susceptible, Staphylococcus saprophyticus, Streptococci, group C 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, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum.

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

Аеробні грампозитивні бактерії

*Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus methicillin-resistant**

Coagulase negative 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.

Суттєво резистентні штами

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecium.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція

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

Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину.

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

Розподіл

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

Проникнення у тканини та рідини організму

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

Біотрансформація

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється зі сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хіральної структури.

Виведення

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

Лінійність

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

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

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

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-49	50-80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (години)	35	27	9

Пацієнти літнього віку

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов’язаних із кліренсом креатиніну.

Статеві відмінності

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Левофлоксацин Євро показано для лікування у дорослих таких інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- гострий бактеріальний синусит;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включно із бронхітом;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри і 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);

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідного тракту;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: пост контактна профілактика та лікування.

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

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

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

Епілепсія.

Ушкодження сухожилля, пов’язане з попереднім застосуванням фторхінолонів.

Дитячий вік.

Період вагітності та годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антациди, які містять магній та алюміній: препарати, які містять солі заліза, цинку, диданозин.

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

Рекомендований термін часу між прийомом левофлоксацину та названими препаратами повинен становити не менше 2 годин.

Солі кальцію мінімально впливають на всмоктування левофлоксацину.

Сукральфат.

Біодоступність левофлоксацину значно зменшується при одночасному прийомі з сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і левофлоксацин, тоді проміжок часу між прийомом цих препаратів повинен становити не менше 2 годин.

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 речовинами, що зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при застосуванні з фенбуфеном приблизно на 13 % вища, ніж при застосуванні лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин.

Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується при застосуванні пробенециду на 34 %, а циметидину – на 24 %. Завдяки цьому обидва препарати здатні блокувати канальцеву екскрецію левофлоксацину. Однак у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності не мали клінічної значимості. Слід з обережністю призначати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інші препарати.

Фармакокінетика левофлоксацину не змінюється при сумісному застосуванні разом із такими препаратами: кальцію карбонатом, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином, варфарином.

Циклоспорин.

Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при застосуванні його одночасно з левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К.

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарин) підвищуються коагуляційні тести (протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ)) та/або кровотеч, що можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які одержують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що подовжують інтервал QT (у т.ч. антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби), див. розділ «Особливості застосування».

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

Вживання їжі.

Не взаємодіє з їжею, можна приймати незалежно від вживання їжі.

Не рекомендується застосування левофлоксацину одночасно з алкоголем.

Особливості застосування.

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

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції.

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

Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

Епідеміологічні дослідження повідомляють про 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 **з**ахворюванням серцевого клапану, 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 або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит) або додатково
- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу 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 слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

Метицилінрезистентний S. aureus.

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненому пневмококами, левофлоксацин може не виявляти оптимального терапевтичного ефекту.

Госпітальні інфекції, викликані *P. aeruginosa,* можуть потребувати комбінованої терапії.

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

Левофлоксацин можна призначати для лікування гострого бактеріального синуситу і загострення хронічного бронхіту при адекватній діагностиці даних захворювань.

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

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

Тендиніт і розрив сухожиль.

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

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

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які застосовували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик виникнення міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо доза левофлоксацину не скоригована відповідно до кліренсу креатиніну. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі ознак міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile.

Діарея, особливо тяжка, стійка або з домішками крові упродовж або після лікування (включаючи кілька тижнів після лікування) левофлоксацином, може бути симптомами хвороби, спричиненої *Clostridium difficile(CDAD). CDAD за тяжкістю може варіювати від слабкого до стану, що загрожує життю;* найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. При підозрі на псевдомембранозний коліт левофлоксацин слід негайно відмінити і без затримки розпочати симптоматичне та специфічне лікування (наприклад, ванкоміцином). При такій ситуації протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику кишечнику.

Пацієнти зі схильністю до судом.

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі.

Як і інші хінолони, препарат слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, наприклад з уже існуючими ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Пацієнти з латентною або розвинутою недостатністю активності глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій, якщо їх лікують хінолоновими антибактеріальними препаратами. Тому даним пацієнтам слід з обережністю застосовувати левофлоксацин та моніторити можливе виникнення гемолізу.

Ниркова недостатність.

Левофлоксацин виводиться в основному нирками, тому пацієнтам із нирковою недостатністю потрібна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції гіперчутливості.

Левофлоксацин може час від часу викликати серйозні потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (у тому числі ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок) навіть після першого застосування (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно відмінити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі бульозні реакції.

Тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN: також відомий як синдром Лаєлла), синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. Розділ «Побічні реакції»). При призначенні левофлоксацину пацієнта слід попередити про можливі ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно контролювати їх. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про такі реакції, слід негайно припинити застосовування левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта виникли тяжкі шкірні побічні реакції такі як токсичний епідермальний некроліз (TEN), синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта ні в якому разі не повинно повторюватися у будь-який час.

Зміна рівня глюкози у крові.

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

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

Реакції фоточутливості.

Під час лікування левофлоксацином повідомлялося про реакції фоточутливості.

З метою попередження виникнення реакцій фоточутливості пацієнтам, які приймають левофлоксацин, слід уникати сонячного опромінення та УФ-променів (лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) через можливу фотосенсибілізацію під час прийому левофлоксацину або протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

Пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну К, слід контролювати показники згортання крові при одночасному прийомі левофлоксацину та антагоністів вітаміну К (варфарин) через потенційний ризик збільшення показників згортання крові

(ПТЧ/МНВ) та/або кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції.

У пацієнтів, які отримували хінолони, включаючи левофлоксацин, повідомлялося про виникнення психотичних реакцій. У дуже рідкісних випадках вони призводили до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді навіть після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT.

При прийомі фторхінолонів повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT. Слід дотримуватися обережності при прийомі фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, при порушенні балансу електролітів (гіпокаліємія, гіпомагніємія), синдромі вродженого або набутого подовженого інтервалу QT, захворюваннях серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія), одночасному застосуванні лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (у тому числі антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби). Пацієнти літнього віку і жінки молодшого віку більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. Тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, таким категоріям пацієнтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Передозування», «Побічні реакції»).

Периферичні нейропатії.

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводять до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно інформувати свого лікаря, або запобігти розвитку потенційно незворотного стану.

Гепатобіліарні розлади.

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

Загострення myasthenia gravis.

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

Розлади зору.

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

Суперінфекція.

При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривалому, можливий розвиток опортуністичних інфекцій та ріст резистентних мікроорганізмів. При розвитку вторинної інфекції необхідно прийняти відповідні міри.

Лабораторні дослідження.

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

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

Застосування левофлоксацину у людей базується на даних про чутливість *Bacillus anthracis*, отриманих в умовах *in vitro* на експериментальних тваринах та на обмежених даних щодо людей. Лікар повинен використовувати національні та міжнародні настанови, що стосуються лікування сибірської виразки.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід проінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнтам, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, слід негайно звернутися до лікаря. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити; у разі підтвердження діагнозу левофлоксацин не слід поновлювати. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку системи крові

Під час лікування левофлоксацином може виникнути ураження кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо є підозра на будь-яке з цих захворювань крові, слід контролювати показники крові. У разі відхилень від норми потрібно розглянути можливість припинення лікування левофлоксацином.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

Через відсутність досліджень за участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин протипоказано призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом настала вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Період годування груддю. Левофлоксацин протипоказаний до застосування у період годування груддю. Інформації щодо виділення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються у грудне молоко. Через відсутність досліджень за участю людей і можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні 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 тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Таблетки приймати 1-2 рази на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби і становить не більше 14 днів. Рекомендовано продовжувати лікування принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Таблетки ковтати, не розжовуючи, запивати достатньою кількістю рідини. Застосовувати незалежно від вживання їжі. На таблетку нанесено розподільчу риску для зручності поділу її на частини у разі необхідності.

Препарат треба застосовувати щонайменше за 2 години до або після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, диданозину (лише для форм, які містять алюміній або магній у буферних засобах) та сукральфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 2

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

Показання	Добова доза (залежно від тяжкості), мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування (залежно від тяжкості)
Гострий бактеріальний синусит	500	1 раз	10–14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, в т.ч. бронхітом	500	1 раз	7–10 днів
Негоспітальна пневмонія	500	1 – 2 рази	7–14 днів
Гострий пієлонефрит	500	1 раз	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1 раз	7–14 днів
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– 4 днів
Легенева сибірська виразка	500	1 раз	8 тижнів

Особливі популяції

Таблиця 3

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

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

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

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці та виводиться переважно нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»: Тендиніт та розриви сухожиль, Подовження інтервалу QT).

Діти.

Дітям протипоказано застосовувати препарат, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

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

Лікування: терапія симптоматична. Беручи до уваги можливе подовження інтервалу QT, потрібно здійснювати моніторинг показників ЕКГ, через можливе подовження інтервалу QT. У разі очевидного передозування призначають промивання шлунка. Для захисту слизової оболонки шлунка можна застосовувати антацидні засоби. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз, неефективні для видалення левофлоксацину з організму. Специфічного антидоту не існує.

Побічні реакції.

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

У кожній групі побічні реакції подано в порядку зниження серйозності.

Інфекції та інвазії:

нечасто: грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, проліферація інших резистентних мікроорганізмів, порушення нормальної мікрофлори кишечнику та розвиток вторинної інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто: лейкопенія еозинофілія;

рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія;

частота невідома: порушення функції кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи:

рідко: ангіоневротичний набряк, гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»);

частота невідома: анафілактичний/анафілактоїдний шок[a] (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку метаболізму та харчування:

нечасто: анорексія;

рідко: гіпоглікемія, в основному у пацієнтів, хворих на діабет (див. розділ «Особливості застосування»);

частота невідома: гіперглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки:*

часто: безсоння;

нечасто: тривожність, неспокій, стани страху, сплутаність свідомості, нервовість;

рідко: психотичні реакції (у т. ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, незвичайне сновидіння, нічні жахи, делірій;

частота невідома: психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій, манія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи:*

часто: головний біль, запаморочення;

нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія (суб’єктивний розлад смаку);

рідко: судоми (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам’яті;

частота невідома: периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), порушення нюху (паросмія), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія (порушення координації рухів), екстрапірамідні розлади, агевзія, синкопе (непритомність), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

З боку органів зору:*

рідко: зорові порушення, такі як затуманення зору, нечіткість зору (див. розділ «Особливості застосування»);

частота невідома: тимчасова втрата зору, увеїт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів слуху та рівноваги:*

нечасто: вертиго;

рідко: шум у вухах;

частота невідома: втрата слуху, порушення слуху.

*Серцеві розлади**:*

рідко: тахікардія, відчуття серцебиття;

частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця; шлуночкова аритмія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT); подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування»: Подовження інтервалу QT та «Передозування»).

*Судинні розлади**:*

рідко: артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи:

нечасто: задишка (диспное);

частота невідома: бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

Шлунково-кишкові розлади:

часто: діарея, блювання, нудота;

нечасто: абдомінальний біль, диспепсія, метеоризм/здуття живота, запор;

частота невідома: діарея геморагічна, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»); панкреатит.

Гепатобіліарні розлади:

часто: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП);

нечасто: підвищення рівня білірубіну в крові;

частота невідома: жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»); гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин[b]:

рідко: медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), локалізований висип на шкірі, спричинений лікарськими засобами;

нечасто: висипання, свербіж, кропив’янка, гіпергідроз;

частота невідома: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), синдром Стівенса – Джонсона мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. «Особливості застосування»); лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри.

З боку кістково-м’язової системи та сполучної тканини:*

нечасто: артралгія, міалгія;

рідко: ураження сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля); м’язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію гравіс (див. розділ «Особливості застосування»).

частота невідома: рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового: див. розділ «Особливості застосування»), розрив зв’язок, розрив м’язів, артрит.

З боку нирок та сечовидільної системи:

нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові;

рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

Ендокринні порушення:

рідко: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

Загальні розлади:*

нечасто: астенія;

рідко: підвищення температури тіла (пірексія);

частота невідома: біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

[a]Анафілактичний та анафілактоїдні реакції іноді можливі навіть після застосування першої дози.

[b]Реакції з боку шкіри та слизової оболонки іноді можливі навіть після застосування першої дози.

Інші небажані ефекти, які пов'язані із введенням фторхінолонів, включають:

• напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

*Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають кілька, іноді множинні, класи систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, у деяких випадках повідомлялося про невропатії, пов’язані з парестезією, депресією, втомою, порушенням пам’яті, порушеннями сну та

порушеннями слуху, зору, смаку та запаху), що пов’язані із застосуванням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від раніше існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»); також повідомлялося про тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгію та порушення концентрації уваги, як потенційні аспекти довготривалих та інвалідизуючих побічних реакцій, спричинених фторхінолонами.

****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»).**

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. за рецептом.

Виробник.

ФДС Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Л-121Б, Фейз III/А, Верна Індастріал Істейт, Верна, Салсет, Гоа - 403 722, Індія.