

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛЕВ-500, ЗОЛЕВ-750
(ZOLEV-500, ZOLEV-750)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 500 мг, або 750 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 (500 мг або 750 мг).

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин характеризується широким спектром антибактеріальної дії. Бактерицидний ефект забезпечується завдяки пригніченню левофлоксацином бактеріального ферменту ДНК-гірази, який належить до II типу топоізомераз. Результатом такого пригнічення є неможливість переходу бактеріальної ДНК зі стану релаксації у надскручений стан, що, зі свого боку робить неможливим подальший поділ (розмноження) бактеріальних клітин. Спектр активності левофлоксацину включає грампозитивні, грамнегативні бактерії разом з неферментуючими бактеріями.

До препарату чутливі такі мікроорганізми:

Аеробні грампозитивні бактерії: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus methi-S*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci group C, G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae peni – I/S/R*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae ampi-S/R*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis β+/β-*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаеробні бактерії: *Peptostreptococcus*.

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

Види з можливою набутою резистентністю:

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus methi-R.*, коагулазонегативні *Staphylococcus spp.*

Грамнегативні аероби: *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 штами.

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecium*.

Механізм розвитку резистентності

Стійкість до левофлоксацину розвивається у вигляді ступеневої мутації сайту-мішені в обох типів топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як проникність (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*), і механізми відтоку можуть також впливати на чутливість до левофлоксацину.

Спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. З огляду на механізм дії, не існує жодної перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Межові концентрації (Breakpoint) антибіотика (або граничні значення діаметра зони пригнічення росту мікроорганізму).

EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) рекомендує МІК (мінімальну інгібуючу концентрацію) левофлоксацину для визначення чутливості від опосередковано чутливих організмів та опосередковано резистентних мікроорганізмів, представлених у таблиці 1 за даними тестування МІК міліграм на літр (мг/л).

Таблиця 1

Клінічно визначені EUCAST МІК для левофлоксацину (версія 2.0, 2012-01-01)

Збудник	Чутливий	Резистентний
Ентеробактерії	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>H. influenzae</i> ^{2, 3}	≤1 мг/л	>1 мг/л
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 мг/л	>1 мг/л
Граничні значення, не пов'язані з видом ⁴	≤1 мг/л	>2 мг/л

1. Граничні значення левофлоксацину, пов'язані з лікуванням високими дозами.
2. Можливий низький рівень резистентності до фторхінолонів (МПК ципрофлоксацину 0,12-0,5 мг/л), але немає жодних доказів того, що така резистентність має клінічне значення при інфекціях дихальних шляхів, спричинених *H. influenzae*.
3. Штами зі значеннями МПК, вищими від чутливої межової концентрації, дуже рідкісні або про які поки що не повідомляли. Тести ідентифікації і чутливість до антибіотиків на будь-який такий ізолят необхідно повторити і, якщо результат буде підтверджено, ізолят направити до довідкової лабораторії. Доки існують дані, що свідчать про клінічну реакцію для підтверджених ізолятів з МПК вище поточної резистентної контрольної точки, про них необхідно повідомляти.
4. Контрольні точки застосовуються для оральної дози 500 мг x 1 до 500 мг x 2 та внутрішньовенної дози 500 мг x 1 до 500 мг x 2.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів, тому локальна інформація щодо резистентності дуже важлива, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності слід вдатися до експертної консультації, коли локальна поширеність резистентності є такою, що доцільність застосування засобу, щодо деяких видів інфекцій, залишається під питанням.

Фармакокінетика.

Всмоктування. При застосуванні внутрішньо левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 1–2 години після прийому. Абсолютна біодоступність становить 99–100 %. Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці у діапазоні від 50 до 600 мг. Вживання їжі не впливає на його всмоктування.

Розподіл. Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 мг після одноразової і повторної дози 500 мг, що вказує на добрий розподіл у тканинах організму.

Кумуляційний ефект левофлоксацину при дозуванні 500 мг 1 раз на добу не має клінічного значення і може бути знехтуваний. Існує незначна, але передбачувана його кумуляція при дозуванні 500 мг 2 рази на добу. Стабільні показники розподілу досягаються протягом 3 діб.

Розподіл у тканинах та рідинах організму.

Розподіл у слизовій бронхів і секреті бронхіального епітелію. Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій бронхів та секреті бронхіального епітелію при дозі вище 500 мг per os становила 8,3 та 10,8 мг/мл відповідно.

Розподіл у тканині легенів. Максимальна концентрація левофлоксацину в тканинах легенів при дозі понад 500 мг per os становила приблизно 11,3 мг/мл та досягалася протягом

4-6 годин після застосування. Концентрація у легенях постійно перевищувала таку у плазмі крові.

Розподіл у рідині пухирів. Максимальна концентрація левофлоксацину у рідині пухирів після застосування 500 мг 1 або 2 рази на добу становила 4 та 6,7 µг/мл відповідно.

Розподіл у спинномозковій рідині. Левофлоксацин погано проникає у спинномозкову рідину.

Розподіл у тканині простати. Після перорального застосування 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати становили 8,7 µг/г,

8,2 μг/г та 2 μг/г відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середнє співвідношення концентрації у простаті/плазмі крові – 1,84.

Концентрація у сечі. Середня концентрація левофлоксацину протягом 8-12 годин після одноразової дози 150 мг або 300 мг, або 500 мг per os становила 44 μг/мл, 91 μг/мл та 200 μг/мл відповідно.

Метаболізм.

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється із сечею.

Виведення. Після перорального застосування левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % застосованої дози). Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці в діапазоні від 50 до 600 мг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Золев 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: постконтактна 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.

Теofilін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати.

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теofilіном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теofilіном, 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 каналцеву екскрецію левофлоксацину. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлоксацину. Однак у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності не мали клінічної значимості. Слід з обережністю призначати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву 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 / розшарування аорти.

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми або розшарування аорти при застосуванні фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому, антибіотики із групи фторхінолонів повинні застосовуватися лише після ретельної оцінки співвідношення користь-ризик та після розгляду можливості застосування інших варіантів лікування у пацієнтів із аневризмою/розшаруванням аорти, пацієнтів із наявністю випадків аневризми аорти у сімейному анамнезі та пацієнтів із факторами ризику чи станами, що можуть зумовити розвиток аневризми/розшарування аорти (наприклад, синдром

Марфана, судинний синдром Елерса-Данлоса, артеріїт Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертензія та атеросклероз).

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

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 (MR3C) резистентний до фторхінолонів, у тому числі й до левофлоксацину, тому левофлоксацин не рекомендується призначати для лікування інфекцій, спричинених MR3C, 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 сухожилля.

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.

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 слабого 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 кишечника.

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-фосфатдегідрогенази 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 Лайєлла), 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 застосування 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.

При застосуванні хінолонів, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які одночасно приймають пероральні гіпоглікемічні засоби (у т.ч. глібенкламід) або інсулін, повідомлялося про зміни рівня глюкози у крові (як гіперглікемію, так і гіпоглікемію). Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, необхідно проводити контроль рівня цукру в крові.

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, гіпомagneмія), 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 про випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, 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 міастенії гравіс.

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із *міастенією гравіс*. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційному періоді повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи

летальні випадки і необхідність застосування підтримки дихання у пацієнтів із *міастенією гравіс*. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *міастенією гравіс* 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.

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.

Пацієнтам, які керують автотранспортними засобами або працюють з іншими механізмами, слід враховувати можливі небажані дії щодо нервової системи (запаморочення/вертиго,

закляклість, сонливість, сплутаність свідомості, розлади з боку органів зору та слуху, розлади процесів руху).

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 (500 мг та 750 мг) 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– 0 днів
Негоспітальна пневмонія	500	1 – 2 рази	7–14 днів
Гострий пієлонефрит	500	1 раз	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів включно з пієлонефритом	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 сухожилів, Подовження інтервалу QT).

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

Передозування.

Симптоми. порушення з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади); реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок; можливе подовження інтервалу QT. У випадках передозування необхідно ретельно наглядати за пацієнтом, включаючи ЕКГ.

Лікування: симптоматичне. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Для захисту слизової оболонки шлунка можна використовувати антациди. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Частота побічних ефектів, визначалася за допомогою таких критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$, до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$, до $< 1/1000$), дуже рідко ($\geq 1/10000$), 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 кишечника та розвиток вторинної інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто: лейкопенія еозинофілія;
рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія;
невідомо: панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи:

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

невідомо: психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (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;
невідомо: 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.

З боку органів зору*:

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

невідомо: тимчасова втрата зору, увеїт (див. «Особливості застосування»).

З боку органів слуху та рівноваги*:

нечасто: вертиго;
рідко: шум у вухах;

невідомо: втрата слуху, порушення слуху.

Серцеві розлади:

рідко: тахікардія, відчуття серцебиття;

невідомо: 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);

невідомо: бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

Шлунково-кишкові розлади:

часто: діарея, блювання, нудота;

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

невідомо: 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 білірубину в крові;

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

З боку шкіри та підшкірних тканин^b:

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

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

невідомо: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. «Особливості застосування»); лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит.

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

нечасто: артралгія, міалгія;

рідко: ураження сухожилля (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»).

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

З боку нирок та сечовивідної системи:

нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові;

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

Ендокринні порушення:

рідко: синдрому порушення секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

Загальні розлади:*

нечасто: астенія;

рідко: підвищення температури тіла (пірексія);

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

^aАнафілактичний та анафілактоїдні реакції іноді можливі навіть після застосування першої дози.

^bРеакції 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.

*У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від 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 та органи чуття (у тому числі реакції, такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху).

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/A, Верна Індастріал Істейт, Верна, Салсет, Гоа - 403 722, Індія.