ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
02.10.2019 № 2004
Реєстраційне посвідчення
№ UA/2397/01/01
№ UA/2397/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОЦИН 250
(LEVOFLOCIN 250)

ЛЕВОФЛОЦИН 500
(LEVOFLOCIN 500)

Склад:
діюча речовина: левофлоксацин;
1 таблетка «Левофлоцину 250» містить левофлоксацину напівгідрату у перерахуванні на левофлоксацин 250 мг;
1 таблетка «Левофлоцину 500» містить левофлоксацину напівгідрату у перерахуванні на левофлоксацин 500 мг;
допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, кремнію діоксид колоїдний водний, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, магнію стеарат, покриття для нанесення оболонки Opadry II Yellow (заліза оксиди Е 172, поліетиленгліколь, спирт полівініловий, хіноліновий жовтий Е 104, тальк, титану діоксид Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з двоопуклою поверхнею, круглої форми, з рискою з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Левофлоксацин — це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, є S(–)-енантіомером рацемічної суміші офлоксацину.
Механізм дії
Як антибактеріальний засіб групи фторхінолонів, левофлоксацин діє на ДНК-гіразний комплекс і топоізомеразу IV.
Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка
Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) і мінімальної інгібувальної (пригнічувальної) концентрації (МІК).
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 антибіотика (або граничні значення діаметра зони пригнічення росту мікроорганізму).
EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) рекомендує МІК (мінімальну інгібувальну концентрацію) левофлоксацину для визначення чутливості опосередковано чутливих організмів та опосередковано резистентних мікроорганізмів.
Таблиця 1

Клінічно визначені EUCAST МІК левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01)

Збудник	Чутливий	Резистентний
Ентеробактерії	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Staphylococcus aureus коагулазонегативні	≤ 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 групи *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 і *urinae*[2]	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Aeromonas spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Фармакокінетичні/фармакодинамічні граничні значення (не пов'язані з видами)	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

[1] Тільки неускладнені інфекції сечових шляхів.
[2] Висновок про чутливість можна зробити за чутливістю до ципрофлоксацину.

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 резистентноті є такою, що доцільність застосування засобу, принаймні відносно деяких видів інфекцій, залишається під питанням.
Зазвичай чутливі види
Грампозитивні аероби: *Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus* метициліночутливі, *Staphylococcus saprophyticus, Streptococci* групи *C, G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*.
Грамнегативні аероби: *Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, 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.*
Види, які можуть набувати резистентності
Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метициліночутливі[#], 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.*
[#] Метицилінорезистентний *S. aureus*, швидше за все, матиме також резистентність і до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.
Всмоктування.
Левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується у травному тракті з піком концентрації у плазмі крові, що спостерігається через 1–2 години після прийому.
Абсолютна біодоступність становить 99 – 100 %. Вживання їжі незначною мірою впливає на всмоктування препарату. Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг один або два рази на добу.
Розподіл. Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з білками сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить близько 100 л після одноразової і повторної дози 500 мг, що вказує на добрий розподіл в тканинах організму.
Проникнення в тканини та рідини організму. Левофлоксацин проникає в слизову оболонку бронхів, секрет бронхіального епітелію, альвеолярні макрофаги, тканину легенів, шкіру (рідину пухирів), тканину простати та сечу. Левофлоксацин погано проникає у спинномозкову рідину.
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 є стереохімічно стабільним і не зазнає інверсії хіральної структури.
Виведення. Після перорального введення левофлоксацин виводиться з плазми відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % введеної дози). Загальний кліренс левофлоксацину після одноразового введення дози 500 мг становив 175 ± 29,2 мл/хв. Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів.
Лінійність. Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні 50–1000 мг.
Особливі групи пацієнтів
Пацієнти з нирковою недостатністю. На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс креатиніну, а період напіввиведення збільшується, як видно з наведеної нижче таблиці.

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового прийому 500 мг препарату перорально

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 значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.
Гендерні відмінності. Окремий аналіз щодо пацієнтів жіночої і чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб показаний дорослим для лікування таких інфекцій (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»):

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечових шляхів (див. розділ «Особливості застосування»);
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування.

При зазначених нижче інфекціях лікарський засіб слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним використовувати антибактеріальні препарати, які зазвичай рекомендуються для початкового лікування даних інфекцій:

- гострий бактеріальний синусит;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
- неускладнений цистит (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб також може бути використаний для завершення курсу терапії у пацієнтів, у яких відзначене покращення під час початкового лікування левофлоксацином внутрішньовенно.

Слід звернути увагу на офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати:

- при підвищеній чутливості до левофлоксацину, до інших хінолонів або до будь-яких компонентів препарату;
- при епілепсії;
- при ушкодженнях сухожиль, пов'язаних із застосуванням фторхінолонів;
- дітям (до 18 років);
- жінкам у період вагітності та годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин.

Солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній та алюміній, диданозин.

Всмоктування левофлоксацину суттєво зменшується при одночасному прийомі солей заліза, антацидів, що містять магній та алюміній, а також диданозину (стосується лише лікарських форм диданозину з алюмініє- або магнієвмісними буферними засобами). Одночасне застосування фторхінолонів з мультивітамінами, що містять цинк, призводить до зниження їх всмоктування.

Не рекомендується застосовувати препарати, які містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, магніє- або алюмінієвмісні антациди або диданозин (це стосується лише лікарських форм диданозину з алюмініє- або магнієвмісними буферними засобами), протягом 2 годин до або після прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Солі кальцію мінімально впливають на всмоктування левофлоксацину.

Сукральфат.

Біодоступність левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні із сукральфатом. Якщо пацієнту необхідно отримувати як сукральфат, так і левофлоксацин, проміжок часу між прийомом цих препаратів має становити не менше 2 годин.

Теофілін, фенбуфен та інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

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

Пробенецид та циметидин.

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину.

Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 %, пробенециду – на 34 %, це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інше.

На фармакокінетику левофлоксацину не чинили ніякого клінічно значущого впливу при одночасному застосуванні такі лікарські засоби: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби.

Циклоспорин.

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

Антагоністи вітаміну К.

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином) повідомлялося про підвищення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або кровотечі, що можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, здатні подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT»).

Інше.

Не відзначається впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є субстратом ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Інші форми взаємодії.

Вживання їжі.

Не спостерігалося клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таким чином, таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування препарату пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при використанні хінолонів та фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризику (див. розділ «Протипоказання»).

Ризики резистентності.

Метицилінорезистентний золотистий стафілокок (МРЗС) резистентний до фторхінолонів, у тому числі і до левофлоксацину, тому левофлоксацин не рекомендується призначати для лікування інфекцій, спричинених МРЗС, за винятком випадків, коли підтверджена чутливість мікроорганізму до левофлоксацину (і зазвичай рекомендовані антибактеріальні засоби для лікування МРЗС-інфекції вважаються недоречними).
Левофлоксацин може застосовуватись при лікуванні гострого бактеріального синуситу та загостренні хронічного бронхіту, якщо ці інфекції були належним чином діагностовані.
Резистентність до фторхінолонів у *E. coli* (найчастішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів) варіює у різних країнах. Призначаючи фторхінолони, слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.
Легенева форма сибірської виразки.
Застосування препарату для лікування людини базується на даних *in vitro* про сприйнятливість *Bacillus anthracis*, а також експериментальних даних про застосування препарату тваринам і обмежених даних про його застосування для лікування людини. Лікарі повинні звернутися до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.
Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції.
У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримують хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику, повідомляли про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька систем організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психічну та органи чуття). Застосування препарату слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря.
Тендиніт та розриви сухожиль.
Тендиніт та розрив сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям) іноді двосторонній, можуть виникати протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомляли, навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантаціями цілісних органів, у пацієнтів, які отримують добові дози левофлоксацину 1000 мг, а також у пацієнтів, які одночасно застосовують кортикостероїди. 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 отримували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»).
Ризик виникнення міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.
Захворювання, спричинені Clostridium difficile.
Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/уабо геморагічна, під час чи після лікування левофлоксацином, включаючи і кілька тижнів після застосування, може бути ознакою хвороби, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD за тяжкістю може варіювати від слабкого до стану, що загрожує життю, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких розвинулася серйозна діарея під час або після лікування левофлоксацином. Якщо підозрюється або підтверджується псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити

прийом препарату і застосувати відповідну терапію, включаючи специфічну терапію. Засоби, що пригнічують моторику кишечнику, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом.

Хінолони можуть знижувати судомний поріг та провокувати судоми. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі, також (як і інші хінолони) його слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам зі схильністю до судом та з уже існуючими ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії з фенбуфеном та подібними нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або лікарськими засобами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ «Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи судом (див. розділ «Побічні реакції») лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

У пацієнтів із латентною або виявленою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази застосування хінолонів може призводити до гемолітичних реакцій, тому застосовувати левофлоксацин таким пацієнтам слід з обережністю, контролюючи стан пацієнта щодо можливої появи гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Оскільки левофлоксацин виділяється в основному нирками, дозу левофлоксацину слід коригувати для пацієнтів з порушеннями функції нирок (нирковою недостатністю) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості).

Левофлоксацин може спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку), навіть після першого застосування (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення реакцій гіперчутливості необхідно припинити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі шкірні побічні реакції.

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона та медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя чи мати летальні наслідки (див. розділ «Побічні реакції»). Призначаючи лікарський засіб, пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми виражених шкірних реакцій та ретельно наглядати за ними. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно відмінити прийом левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Якщо в анамнезі пацієнта на фоні застосування левофлоксацину відмічалися такі серйозні реакції, як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона або DRESS-синдром, повторне призначення лікарського засобу Левофлоцин цьому пацієнту заборонено.

Зміна рівня глюкози у крові.

Як і при застосуванні інших хінолонів, можливі зміни глюкози у крові, включаючи як гіперглікемію, так і гіпоглікемію, особливо у пацієнтів похилого віку, які страждають на цукровий діабет, та одночасно застосовують пероральні гіпоглікемічні засоби (глібенкламід) або інсулін. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У хворих на цукровий діабет рекомендовано проводити моніторинг рівня глюкози у крові (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування левофлоксацином слід негайно припинити, якщо пацієнт повідомляє про відхилення рівня глюкози в крові, і розглянути альтернативну антибактеріальну терапію не фторхінолонами.

Профілактика фотосенсибілізації.

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про випадки фоточутливості (див. розділ «Побічні реакції»). З метою попередження виникнення реакцій фоточутливості

пацієнтам, які приймають левофлоксацин, рекомендовано уникати сильного сонячного або штучного ультрафіолетового опромінювання (ультрафіолетові лампи, солярій) під час прийому або протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К.

Через можливе збільшення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або виникнення кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), слід спостерігати за коагуляційними тестами, якщо ці лікарські засоби застосовуються одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції.

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому разової дози левофлоксацину. Якщо у пацієнта виникають такі реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Потрібно розглянути альтернативну антибактеріальну терапію не фторхінолонами. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT.

Слід дотримуватися обережності при призначенні левофлоксацину пацієнтам з факторами ризику пролонгації інтервалу QT, наприклад: пацієнтам із вродженим подовженим інтервалом QT, при одночасному застосуванні препаратів, які подовжують інтервал QT (клас ІА та ІІІ антиаритмічних засобів, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби); пацієнтам з некоригованим дисбалансом електролітів (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія); пацієнтам з хворобами серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія). Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QTc. У зв'язку із цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Передозування», «Побічні реакції»).

Аневризма аорти та розшарування аорти і регургітація/недостатність серцевого клапана.

У ході епідеміологічних досліджень було встановлено, що при застосуванні фторхінолонів у пацієнтів зростає ризик аневризми аорти та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, а також ризик регургітації аортального та мітрального клапанів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), і про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Тому фторхінолони слід призначати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та можливостей застосування інших варіантів лікування пацієнтам, які мають сімейний анамнез, обтяжений аневризмою аорти чи вродженою вадою серцевих клапанів, пацієнтам із раніше діагностованими аневризмою аорти та/або розшаруванням аорти, пацієнтам із захворюванням серцевого клапана, а також за наявності інших факторів ризику:

- фактори ризику розвитку як аневризми аорти та/або розшарування аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: зокрема, порушення з боку сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Ехлерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит;

- фактори ризику розвитку аневризми та розшарування аорти: зокрема, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності серцевого клапана: зокрема, інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми і розшарування аорти та їх розриву підвищений також у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

При появі раптового болю в животі, грудній клітці або у спині у період застосування препарату пацієнтам слід терміново звернутися до лікаря.

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

Периферична нейропатія.

У пацієнтів, які отримували хінолони або фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної нейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно проінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення.

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося 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 симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж чи болі у ділянці живота.

Гострий панкреатит.

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід проінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або у яких виникло блювання, повинні пройти негайне медичне обстеження. Якщо підозрюється гострий панкреатит, прийом левофлоксацину слід припинити. У разі підтвердження цього діагнозу прийом левофлоксацину не можна відновлювати. При застосуванні левофлоксацину пацієнтам з панкреатитом в анамнезі потрібна обережність (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку системи крові.

Під час лікування левофлоксацином може розвинутися недостатність кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо є підозра на будь-яке з цих захворювань крові, слід контролювати показники крові. У разі отримання аномальних результатів аналізу крові слід розглянути питання про припинення лікування левофлоксацином.

Загострення міастенії.

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 застосовування підтримки дихання у пацієнтів з міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс 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.
Лабораторні дослідження.
У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати за допомогою більш специфічних методів.
Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis,* і тому може відзначатися хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність.
Кількість досліджень застосування левофлоксацину у період вагітності обмежена. Дослідження на тваринах не вказують на репродуктивну токсичність. Однак через відсутність досліджень дії на організм людини та з огляду на експериментальні дані, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним (див. розділ «Протипоказання»).
Годування груддю.
Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо інформації про екскрецію левофлоксацину у грудне молоко, хоча інші фторхінолони проникають у грудне молоко. Через відсутність досліджень дії на організм людини та на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).
Фертильність.
Левофлоксацин не спричиняє погіршення фертильності або репродуктивної функції у тварин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Левофлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Такі небажані побічні реакції з боку нервової системи, зокрема запаморочення /вертиго, сонливість, розлади зору, порушують здатність пацієнта концентрувати увагу і швидко реагувати і, таким чином, зумовлюють підвищений ризик у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.
Лікарський засіб приймати 1 або 2 рази на добу незалежно від прийому їжі. Таблетки ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.
Левофлоксацин слід приймати щонайменше за 2 години до або через 2 години після прийому препаратів, що містять солі заліза, солі цинку; антацидів, що містять магній або алюміній; диданозину (стосується лише форм, які містять алюміній або магній у буферних засобах) і сукральфату, оскільки останні можуть зменшити всмоктування препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблетки можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування левофлоксацином у формі розчину для інфузій, у такому ж дозуванні.

Таблиця 2

Показання	*Добова доза*	*Кількість прийомів на добу*	*Тривалість лікування*
Гострий бактеріальний синусит	500 мг	1 раз	10–14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт	500 мг	1 раз	7–10 днів
Негоспітальна пневмонія	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Неускладнений цистит	250 мг	1 раз	3 дні
Гострий пієлонефрит	500 мг	1 раз	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг	1 раз	7–14 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500 мг	1–2 рази	7–14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг	1 раз	28 днів
Легенева форма сибірської виразки	500 мг	1 раз	8 тижнів

Особливі популяції

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну менше 50 мл/хв:

Таблиця 3

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

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

** Застосовувати препарат в іншій лікарській формі у відповідному дозуванні.

Дозування для пацієнтів з порушеннями функцій печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо функції нирок не порушені, немає потреби у корекції дози.

Діти. Протипоказано застосовувати дітям та підліткам, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.
Згідно з результатами досліджень токсичності на тваринах і клінічних фармакологічних досліджень, найбільш значущими симптомами гострого передозування левофлоксацину є симптоми з боку центральної нервової системи, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості, судомні напади, подовження інтервалу QT, а також реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок.
Під час постмаркетингового застосування левофлоксацину спостерігалися ефекти з боку центральної нервової системи, включаючи сплутаність свідомості, судоми, міоклонус (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації і тремор.
У випадках передозування слід застосовувати симптоматичне лікування. Необхідно проводити ЕКГ-моніторинг, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Для захисту слизової шлунка слід застосовувати антацидні засоби. Відсутній специфічний антидот. Гемодіаліз, включаючи перитонеальний діаліз, неефективний.

Побічні реакції.
Частота побічних ефектів, зазначених нижче, визначалась 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), невідомо (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. Резистентність патогенних мікроорганізмів.
З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, еозинофілія; рідко – тромбоцитопенія, нейтропенія; невідомо – недостатність кісткового мозку включаючи апластичну анемію (див. розділ «Особливості застосування. Порушення з боку системи крові.»), 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 ендокринної системи: рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ).
З боку метаболізму та харчування: нечасто – анорексія; рідко – гіпоглікемія, в основному у пацієнтів, хворих на діабет, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку психіки[*]: часто – безсоння; нечасто – тривожність, сплутаність свідомості, нервовість; рідко – психотичні реакції (у т. ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, незвичайні сновидіння, нічні кошмари, делірій; невідомо – психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (див. розділ «Особливості застосування»), манія, панічні атаки, порушення концентрації уваги.
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; 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, міоклонус (див. розділ «Особливості застосування. Міоклонус.»), невралгія.
З боку органів зору[*]: рідко – зорові порушення, такі як нечіткість зору (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт.

З боку органів слуху та рівноваги: нечасто – вертиго; рідко – шум у вухах; невідомо – втрата слуху, порушення слуху.
З боку серця[**]*:* рідко – тахікардія, відчуття серцебиття; невідомо – шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця, шлуночкова аритмія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT» та «Передозування»).
З боку судин[**]: рідко – артеріальна гіпотензія.
З боку дихальної системи: нечасто – задишка (диспное); невідомо – бронхоспазм, алергічний пневмоніт.
З боку травної системи: 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 (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку печінки та жовчовивідних шляхів: часто – підвищення показників печінкових ензимів (аланінамінотрансфераза (АЛТ)/аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза, гамма-глутамінтранспептидаза, (ГГТП)); нечасто – підвищення рівня білірубіну в крові; невідомо – жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит.
З боку шкіри та підшкірних тканин[b]*:* нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз; рідко – медикаментозний висип з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), локалізовані висипи на шкірі; невідомо – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри (див. розділ «Особливості застосування. Профілактика фотосенсибілізації.»).
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожиль (див. розділи «Протипоказання» та «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).
Загальні розлади[*]*:* нечасто – астенія; рідко – підвищення температури тіла (пірексія); невідомо – біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).
[a] Анафілактичні 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 були пов'язані з прийомом фторхінолонів, включають:
- напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

[*]Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалої (до місяців або років) інвалідизації та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні, іноді декілька, систем організму (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгія, порушення концентрації уваги, невропатії, пов'язані з парестезією, депресією, втомою, порушеннями пам'яті, сну, слуху, зору, смаку та запаху,) у зв'язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів, в деяких випадках незалежно від наявних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Упаковка.
Левофлоцин 250: по 5 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці.
Левофлоцин 500: по 5 або 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

Дата останнього перегляду.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс:+38 044 281 2333.