

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

НОВОКС®-500, НОВОКС®-750 (NOVOX®-500, NOVOX®-750)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 500 мг або 750 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою від світло-рожевого до рожевого кольору, з лінією розлому з одного боку та гладенькі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Код АТХ.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Левофлоксацин – антибіотик широкого спектра дії з групи хінолонів. Левофлоксацин, як і інші фторовані хінолони, блокує бактеріальну ДНК-гіразу, внаслідок чого порушує функцію ДНК бактерій. Левофлоксацин активний щодо грампозитивних та грамнегативних патогенних мікроорганізмів, включаючи штами, резистентні до пеніцилінів, цефалоспоринів та/або аміноглікозидів. Розвиток резистентності може значно впливати на чутливість до препарату саме місцевих штамів. Таким чином, при призначенні препарату бажано враховувати цю інформацію, особливо у випадку лікування тяжких інфекцій. Левофлоксацин має широкий спектр дії щодо мікроорганізмів як в умовах *in vitro*, так і *in vivo*: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Viridans group streptococci*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri et stuartii*, *Serratia marcescens*, *Clostridium perfringens*.

Подібно до інших фторхінолонів, левофлоксацин неактивний щодо спірохет.

Фармакокінетика.

Всмоктування. При застосуванні внутрішньо левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. Пік концентрації його в плазмі крові спостерігається через 1 годину після прийому. Абсолютна біодоступність – майже 100 %. Фармакокінетика левофлоксацину лінійна в діапазоні доз 50-600 мг. Прийом їжі дещо впливає на всмоктування препарату.

Розподіл. Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з білками сироватки крові. Кумуляційний ефект левофлоксацину при дозуванні 500 мг 1 раз на добу не має клінічного значення. Існує незначна, але передбачувана його кумуляція при дозуванні 500 мг 2 рази на добу. Стабільні показники розподілу досягаються протягом 3 діб.

Розподіл в 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 легень. Максимальна концентрація левофлоксацину в тканині легень при дозі понад 500 мг *per os* становила приблизно 11,3 мг/мл та досягала протягом 4-6 годин після введення. Концентрація в легенях постійно перевищувала таку в плазмі.

Розподіл у рідині пухирів. Максимальна концентрація левофлоксацину в рідині пухирів після прийому 500 мг 1-2 рази на добу становила 6,7 мг/мл.

Розподіл у спинномозковій рідині. Левофлоксацин у незначній кількості виділяється у спинномозкову рідину.

Розподіл у тканині простати. Після перорального прийому 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати становили 8,7 мг/г, 8,2 мг/г та 2 мг/г через 2, 6 та 24 години відповідно; середнє співвідношення концентрацій у простаті/плазмі – 1,84.

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

Виведення. Після застосування внутрішньо левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється переважно нирками (понад 85 % введеної дози). Фармакокінетика левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування суттєво не відрізняється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- гострий синусит;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт;
- негоспітальна пневмонія;
- неускладнений цистит;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;

Для лікування вищевказаних інфекцій левофлоксацин слід застосовувати тільки тоді, коли вважається недоцільним застосування антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендують для початкового лікування цих інфекцій.

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату. Епілепсія. Ушкодження сухожилля, пов'язане з прийомом фторхінолонів. Дитячий вік (до 18 років). Вагітність та період 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 або алюміній, диданозин.

Всмоктування левофлоксацину значно знижується при застосуванні солей заліза, магнієвих або алюмінієвих антацидів або диданозину (це стосується лише лікарських форм диданозину з алюмініє- або магнієвмісними буферними засобами) одночасно із препаратом. Одночасне застосування фторхінолонів та мультивітамінних препаратів, що містять цинк, знижує їх абсорбцію після перорального прийому. Не рекомендується застосовувати препарати, які

містять двовалентні чи 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. Солі кальцію мають мінімальний вплив на абсорбцію левофлоксацину після його перорального прийому.

Сукральфат.

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

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

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

Пробенецид і циметидин.

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, малоімовірно щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значимість. Слід з обережністю ставитися до одночасного прийому левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інша інформація.

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

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби.

Циклоспорин.

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

Антагоністи вітаміну К.

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні лікарські засоби).

Інша значуща інформація.

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.

Прийом їжі.

Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі.

Особливості застосування.

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

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 систем 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.

Метицилінрезистентний S. aureus.

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

Левофлоксацин можна застосовувати для лікування гострого бактеріального синуситу та загострення хронічного бронхіту, якщо ці інфекції було діагностовано відповідним чином.

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

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

Тендиніт і розрив сухожилля.

Тендиніт і розрив сухожилля (не обмежуючись ахіловим сухожиллям), іноді двосторонній, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомляли, навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням 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 тяжкого ступеня, стійка та/або з домішками крові, яка виникає під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування), може бути симптомом захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*. Найтяжчою формою даного захворювання є псевдомембранозний коліт. У зв'язку з цим лікарю слід враховувати можливу наявність захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*, якщо у пацієнта на тлі лікування левофлоксацином або після нього розвивається діарея тяжкого ступеня. При підозрі на захворювання, зумовлене *Clostridium difficile*, левофлоксацин слід негайно відмінити та у невідкладному порядку розпочати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечника, у цьому випадку, - протипоказані.

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, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, та при одночасному лікуванні діючими речовинами, що знижують судомний поріг, наприклад, теофіліном. У разі виникнення судомного нападу левофлоксацин слід відмінити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Пацієнти з прихованими або явними порушеннями активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолоновими антибіотиками. У зв'язку з цим у разі необхідності застосування левофлоксацину за цими пацієнтами слід здійснювати нагляд щодо можливого виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Оскільки левофлоксацин виводиться в основному нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів із порушеною функцією нирок (нирковою недостатністю).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості).

Левофлоксацин може призвести до серйозних, потенційно летальних реакцій підвищеної чутливості (наприклад, від ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку), в окремих випадках після застосування першої ж дози препарату. При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно відмінити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі шкірні побічні реакції.

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лаелла), синдром Стівенса — Джонсона (ССД) та реакцію на лікарський засіб з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром), які можуть бути летальними (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі призначення лікарського засобу пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і ретельно стежити за ними. Якщо з'являються ознаки і симптоми, які свідчать про ці реакції, застосування левофлоксацину слід негайно припинити і розглянути альтернативне лікування.

Якщо при застосуванні левофлоксацину у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як ССД, ТЕН або DRESS-синдром, йому більше ніколи не слід призначати лікування левофлоксацином.

Зміна рівня глюкози в крові.

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

Профілактика фотосенсибілізації.

Повідомлялося про випадки фотосенсибілізації на тлі застосування левофлоксацину. Для запобігання фотосенсибілізації рекомендовано, щоб пацієнти не зазнавали без потреби впливу сильного сонячного випромінювання або опромінення штучними джерелами УФ-променів (наприклад, УФ-лампюю «штучне сонце», лампами солярію), під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому левофлоксацину.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К.

Через можливе підвищення рівнів показників згортання крові (протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення) та/або збільшення частоти геморагічних ускладнень у пацієнтів, які отримують левофлоксацин у комбінації з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), при одночасному застосуванні цих засобів необхідно контролювати показники зсідання крові.

Психотичні реакції.

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину. 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.

Слід з обережністю відноситися до застосування фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- вроджений або набутий синдром подовження інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, що мають здатність подовжувати інтервал QT (таких як протиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);
- порушення балансу електролітів (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп.

Периферична нейропатія.

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, 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 поінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану.

Гепатобіліарні порушення.

При застосуванні левофлоксацину (переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад, сепсисом) повідомлялося про випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності з летальним наслідком. Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або болі у ділянці живота.

Гострий панкреатит.

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід інформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, повинні бути негайно обстежені лікарем. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити, у разі підтвердження не слід поновлювати прийом левофлоксацину. Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

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.

Порушення зору.

Якщо при прийомі левофлоксацину виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога.

Суперінфекція.

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призводити до надмірного росту нечутливих (резистентних) до препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Аневризма та дисекція аорти і регургітація/недостатність серцевого клапана серця.

Епідеміологічні дослідження свідчать про наявність підвищеного ризику розвитку аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, і регургітації аортального та

мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. 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»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших варіантів лікування пацієнтам із аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів у сімейному анамнезі і пацієнтам з діагнозом аневризми та/або дисекції аорти або із захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику розвитку:

- як аневризми та дисекції аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;
- аневризми та дисекції аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми і дисекції аорти та її розриву 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.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати, отримані при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим призводити до хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу. Необхідно брати до уваги офіційні настанови щодо доцільного застосування антибактеріальних засобів.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

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

Якщо під час лікування препаратом діагностується 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 зумовлював порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Левофлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керування автотранспортом та роботі з механізмами. У деяких пацієнтів препарат може спричинити головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, безсоння, порушення зору, сплутаність свідомості, тому під час його застосування слід утримуватися від керування автотранспортом і роботи зі складними механізмами, що вимагають підвищеної уваги й швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймають 1-2 рази на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. 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 ковтають не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Застосовують незалежно від прийому їжі. На таблетку нанесено розподільчу риску для зручності поділу її на частини у разі необхідності.

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

Показання	Добова доза, мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування
Гострий синусит	500	1 раз	10-14 діб
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт	500	1 раз	7-10 діб
Негоспітальні пневмонії	500-1000	1-2 рази	7-14 діб
Неускладнений цистит	250	1 раз	3 доби
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500-1000	1-2 рази	7-14 діб
Гострий пієлонефрит	500	1 раз	7-10 діб
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1 раз	7-14 діб
Хронічний бактеріальний простатит	500	1 раз	28 діб

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

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
50 - 20 мл/хв	перша доза – 250 мг наступні – 125 мг**/ 24 год	перша доза – 500 мг наступні – 250 мг/ 24 год	перша доза – 500 мг наступні – 250 мг/12 год
19 - 10 мл/хв	перша доза – 250 мг наступні – 125 мг**/ 48 год	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг**/ 24 год	перша доза – 500 мг наступні – 125** мг/ 12 год

< 10 мл/хв (у тому числі при гемодіалізі та ХАПД*)	перша доза – 250 мг наступні – 125 мг**/ 48 год	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг**/ 24 год	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг**/ 24 год
---	---	--	---

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

** При необхідності призначення дози 125 мг, застосовують препарати левофлоксацину у відповідному дозуванні.

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки.

Коригування дози не потрібне, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці та виводиться переважно нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку.

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

Діти.

Дітям (віком до 18 років) не можна застосовувати препарат, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

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

Лікування: терапія симптоматична. Беручи до уваги можливе подовження інтервалу QT, потрібно здійснювати моніторинг показників ЕКГ. У разі очевидного передозування призначається промивання шлунка. Для захисту слизової оболонки шлунка можна використовувати 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.

Наведена нижче інформація ґрунтується на даних клінічних досліджень за участю понад 8300 пацієнтів та на великому постмаркетинговому досвіді.

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.

Алергічні реакції: іноді – свербіж, висипи, гіпергідроз; рідко – кропив'янка, бронхоспазм/задишка; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія, анафілактичний шок, фотосенсибілізація; в поодиноких випадках – тяжкі бульозні висипи, такі як синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), ексудативна мультиформна еритема, лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит.

Такі реакції іноді можуть спостерігатися навіть після першої дози протягом кількох хвилин або годин після застосування.

З боку травного тракту, метаболізм: часто – нудота, діарея; іноді – анорексія, блювання, абдомінальний біль, диспепсія, метеоризм, закреп; рідко – діарея з домішками крові, що в поодиноких випадках може вказувати на ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт; дуже рідко – гіперглікемія, гіпоглікемія (можливо, гіпоглікемічна кома), особливо у хворих на цукровий діабет, панкреатит.

*З боку центральної нервової системи**: іноді – головний біль, запаморочення/вертиго, синкопе; рідко – парестезія, тремор, судоми; дуже рідко – гіпостезія, порушення або втрата смаку та сприйняття запахів, галюцинації, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, сенсорна або сенсомоторна периферична нейропатія.

*З боку органів зору**: рідко – зорові порушення, наприклад, затуманення зору; частота невідома – транзиторна втрата зору, увеїт.

*З боку органів слуху**: нечасто – вертиго; рідко – шум у вухах; частота невідома – втрата слуху, порушення слуху.

*З боку психіки**: часто – безсоння; рідко – тривожність, сплутаність свідомості, нервозність; дуже рідко – психотичні реакції (наприклад, з галюцинаціями, параноєю), депресія, ажитація, порушення сну, кошмари; поодинокі – психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства.

З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія, артеріальна гіпотензія; поодинокі – шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця, шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (спостерігається переважно у хворих з факторами ризику пролонгації інтервалу QT), подовження інтервалу QT, зареєстроване з допомогою ЕКГ.

*З боку кістково-м'язової системи**: рідко – артралгія, міалгія, пошкодження сухожилля, включаючи тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля); дуже рідко – розрив сухожилля (наприклад сухожилля плеча, кисті, ахіллового сухожилля); цей небажаний ефект може спостерігатися в межах 48 годин від початку лікування, ризик таких розривів вищий у пацієнтів, які отримують одночасно кортикостероїди, у пацієнтів похилого віку, у разі високих навантажень на ці сухожилля; двобічна м'язова слабкість, яка особливо небезпечна для пацієнтів зі злоякісною міастенією; в поодиноких випадках – рабдоміоліз.

З боку печінки, нирок: часто – підвищення рівня печінкових ферментів (наприклад, АЛТ/АСТ); нечасто – підвищення білірубіну, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові; дуже рідко – реакції з боку печінки, такі як гепатит; гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиційного нефриту).

З боку системи крові: іноді – еозинофілія, лейкопенія; рідко – нейтропенія, тромбоцитопенія; дуже рідко – агранулоцитоз; у поодиноких випадках – гемолітична анемія, панцитопенія.

З боку ендокринної системи: рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко — реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), стійка медикаментозна еритема.

*Загальні розлади**: іноді – астенія, кандидоз, розвиток суперінфекції; дуже рідко – алергічний пневмоніт, пропасниця, біль у спині, грудній клітці, кінцівках.

Іншими небажаними ефектами, які асоціювалися із введенням фторхінолонів, можуть бути екстрапірамідні симптоми та інші розлади м'язової системи, алергічний васкуліт, напади порфірії у пацієнтів, хворих на порфірію.

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

* Дуже рідкісні випадки тривалих (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають різні системи організму та органи чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатія, що супроводжується парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та відчуття запаху), які пов'язані із застосування хінолонів та фторхінолонів, незалежно від існування факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед / Evertogen Life Sciences Limited.