

ІНСТРУКЦІЯ**для медичного застосування препарату
ЗОЛЕВ-250, ЗОЛЕВ-500, ЗОЛЕВ-750
(ZOLEV-250, ZOLEV-500, ZOLEV-750)****Склад:**

діюча речовина: levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 250 мг або 500 мг або 750 мг.

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, полівінілпіролідон К-30, тальк кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

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

Клінічні характеристики.**Показання.**

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- гострий синусит;
- загострення хронічного бронхіту;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- хронічний бактеріальний простатит;
- септицемія/бактеріємія;
- інтраабдомінальні інфекції.

Противоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату. Епілепсія. Ушкодження сухожилля, пов'язане з прийомом фторхінолонів. Вагітність і годування груддю. Дитячий вік до 18 років.

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, запивають достатньою кількістю рідини. Застосовують незалежно від прийому їжі. На таблетку нанесено розподільчу риску для зручності поділу її на частини у разі необхідності.

Слід дотримуватися таких рекомендацій щодо дозування для *дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок*, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв:

| Показання | Добова доза, мг | Кількість прийомів на добу, разів | Тривалість лікування, дні |
|---|-----------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Гострі синусити | 500 | 1 | 10 – 14 |
| Загострення хронічного бронхіту | 250 - 500 | 1 | 7 - 10 |
| Негоспітальні Пневмонії | 500 - 1000 | 1 - 2 | 7 - 14 |
| Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів | 250 | 1 | 3 |
| Простатит | 500 | 1 | 28 |
| Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит) | 250 | 1 | 7 - 10 |
| Інфекції шкіри і м'яких тканин | 500 - 1000 | 1 - 2 | 7 - 14 |
| Септицемія/ Бактеріємія | 500 - 1000 | 1 - 2 | 10 – 14 |
| Інтраабдомінальні інфекції | 500 | 1 | 7 - 14 |

У комбінації з антибіотиками з дією на анаеробні збудники.

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

| Кліренс креатиніну | Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції) | | |
|--|---|---|---|
| | 50 - 20 мл/хв | перша доза – 250 мг наступні – 125 мг/24 год | перша доза – 500 мг наступні – 250 мг/24 год |
| 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.

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією печінки. Коригування дози не потрібне, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в коригуванні дози.

Побічні реакції.

Алергічні реакції: іноді – свербіж, висипи; 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 Лайелла), ексудативна мультиформна еритема.

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; рідко – діарея з домішками крові, що в поодиноких випадках може вказувати на ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт; дуже рідко – гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет.

З боку центральної нервової системи: іноді – головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, безсоння; рідко – парестезія, тремор, сплутаність свідомості, судоми, тривожність, депресія, психотичні реакції, ажитація; дуже рідко – гіпостезія, зорові та слухові розлади, порушення смаку та сприйняття запахів, галюцинації, схильність до суїциду.

З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія, артеріальна гіпотензія; дуже рідко – анафілактичний шок; у поодиноких випадках – пролонгація інтервалу-QT.

З боку кістково-м'язової системи: рідко – артралгія, міалгія, пошкодження сухожилля, включаючи тендиніт

(наприклад, ахіллове сухожилля); дуже рідко – розрив сухожилля (наприклад, ахіллового, цей небажаний ефект може спостерігатися в межах 48 годин від початку лікування); 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; дуже рідко – реакції з боку печінки, такі як гепатит; гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

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

Інші: іноді – астения, кандидоз, розвиток суперінфекції; дуже рідко – алергічний пневмоніт, пропасниця.

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.

Передозування.

Симптоми: запаморочення, порушення свідомості, судомні напади, нудота та ерозія слизових оболонок. Згідно з результатами досліджень при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалось подовження інтервалу-QT.

Лікування: симптоматичне і підтримуюче. Варто передбачити моніторинг ЕКГ, оскільки можливе виникнення пролонгації інтервалу-QT. Левофлоксацин не видаляється ні шляхом гемодіалізу, ні шляхом перитонеального діалізу; специфічного антидоту не існує.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність досліджень на людині і можливе ушкодження хіолонами суглобового хряща в організмі, який росте, препарат не можна призначати у період вагітності та годування груддю. Якщо під час лікування препаратом настала вагітність, про це слід повідомити лікарю.

Діти.

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

Особливості застосування.

При нозокоміальних інфекціях, спричинених *Ps. aeruginosa*, та при тяжких випадках пневмококової пневмонії може знадобитися комбінована терапія.

У поодиноких випадках у пацієнтів може виникати тендиніт. Найчастіше тендиніт вражає ахіллове сухожилля та може призводити до розриву сухожилля. Ризик тендиніту та розриву сухожилля підвищується у людей літнього віку та в пацієнтів, які застосовують кортикостероїди. Тому необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, які застосовують левофлоксацин. Пацієнти з симптомами тендиніту перед початком лікування повинні проконсультуватися з лікарем. Якщо є підозра на тендиніт, лікування препаратом слід негайно припинити та почати відповідне лікування ураженого сухожилля (наприклад, шляхом іммобілізації).

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або з домішками крові під час або після лікування препаратом може свідчити про хворобу, асоційовану з *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо підозрюється псевдомембранозний коліт, терапію препаратом слід негайно відмінити та без зволікання розпочати симптоматичне та специфічне лікування (наприклад, ванкоміцином). У цій клінічній ситуації протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику.

Левомак протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Як і інші хіолони, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтами, схильними до судом, наприклад, із вже існуючими ураженнями центральної нервової системи.

Одночасне лікування фенбуфеном та подібними нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) або препаратами, які знижують церебральний судомний поріг, такими як теофілін, також вимагає обережності.

Пацієнти з латентною або розвинутою недостатністю активності глюкозо-6-фосфат дегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій, якщо їх лікують хіолоновими антибактеріальними препаратами. Тому їм слід з обережністю застосовувати левофлоксацин.

Хоча фотосенсибілізація при застосуванні левофлоксацину зустрічається дуже рідко, пацієнтам рекомендується уникати УФ-опромінення з метою запобігання фотосенсибілізації. У випадку розвитку психотичних реакцій при прийомі хіолонів, у тому числі левофлоксацину, препарат слід відмінити та вжити відповідних заходів. З обережністю призначають Золев пацієнтам із психічними порушеннями або пацієнтам із психічними

захворюваннями в анамнезі.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Теофілін, фенбуфен або подібні НПЗЗ: левофлоксацин не виявив будь-яких фармакокінетичних взаємодій з теофіліном в одному клінічному дослідженні. Помітне зниження церебрального судомного порогу може спостерігатися при застосуванні хінолонів одночасно з теофіліном, НПЗЗ або іншими препаратами, які знижують судомний поріг.

Пробенецид і циметидин – виявляють статистично достовірний вплив на елімінацію левофлоксацину; нирковий кліренс левофлоксацину знижувався циметидином (24 %) і пробенецидом (34 %). З обережністю слід застосовувати левофлоксацин одночасно з препаратами, які впливають на секрецію ниркових каналців (пробенецид і циметидин), особливо пацієнтам із порушеною функцією нирок.

Циклоспорин: період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при введенні його одночасно з левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К: внаслідок можливого виникнення кровотечі у пацієнтів, які приймають левофлоксацин у комбінації з будь-яким антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), показники коагуляційних тестів потрібно контролювати, якщо ці препарати застосовують одночасно.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Левофлоксацин антибіотик широкого спектра дії з групи хінолонів, що містить активну речовину – левофлоксацин. Левофлоксацин, як і інші фторовані хінолони, блокує бактеріальну ДНК-гіразу, внаслідок чого порушує функцію ДНК бактерій. Левофлоксацин активний відносно 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*, *Chlamydomphila 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 спостерігається через 1 годину після прийому. Абсолютна біодоступність – майже 100 %. Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці в діапазоні 50 - 600 мг. Прийом їжі дещо впливає на всмоктування препарату.

Розподіл. Приблизно 30 - 40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки. 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 легенів. Максимальна концентрація левофлоксацину в тканині легенів при дозі понад 500 мг *per os* становила приблизно 11,3 мг/мл та досягалась 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 відповідно.

Розподіл у спинномозковій рідині. Левофлоксацин у незначній кількості вміляється 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 відповідно через 2, 6 та 24 години; середнє співвідношення концентрації 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 відносно повільно (період напіввиведення становить 6 - 8 годин). Виводиться, в основному, нирками (понад 85 % введеної дози). Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, від світло-рожевого до рожевого кольору, гладенькі з обох боків (250мг);

овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, від світло-рожевого до рожевого кольору, з лінією розлому з одного боку та гладенькі з іншого (500мг, 750 мг).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ФДС Лтд.

Місцезнаходження. Л-121-Б, Фаза III А, Верна Індастріал Істейт, Салсет, Гоа – 403 722 (Індія).