

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОКСАЦИН-АСТРАФАРМ (LEVOFLOXACIN-ASTRAPHARM)

Склад: діюча речовина: levofloxacin;

1 таблетка містить левофлоксацину 250 мг або 500 мг;

допоміжні речовини: крошпивідн, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, покриття «СелеКоат™» (гіпромелоза, полетилемглюклат 6000, титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Левофлоксацин-Астрафарм – 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 пеницилінів, цефалоспоринів та/або аміноглікозидів. Розвиток резистентності може значно впливати на чутливість до препарату саме місцевих штамів, таким чином, призначаючи препарат, 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 pneumopnia, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Acinetobacter anitratus, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica, 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. При застосуванні внутрішній левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. Пік концентрації його у плазмі крові спостерігається через 1 годину після застосування. Абсолютна біодоступність – майже 100 %. Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці у діапазоні 50-600 мг. Прийом тієї жеї дози впливає на всмоктування препарату.

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

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.

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

Максимальна концентрація левофлоксацину у рідкій пухирі після застосування 500 мг 1–2 рази на добу становила 6,7 мг/мл відповідно. Левофлоксацин погано потрапляє у спинномозковий рідину.

Після перорального застосування 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.

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

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

Після застосування внутрішню левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % введеної дози). Немас суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

Клінічні характеристики. Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- гострий синусит;
- загострення хронічних бронхітів;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;
- ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі пієлонефрити);
- хронічний бактеріальний простатит.

Противпоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату. Епілепсія. Ушкодження сухожилля, пов'язане з застосуванням фторхінолонів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин.

Солі заліза, антациди, що містять магній та алюміній, дидазолин. Всмоктування левофлоксацину значно зменшується, коли одночасно з ним приймати солі заліза та антациди, що містять магній чи алюміній. Таблетки слід приймати не менш ніж через 2 години після застосування препаратів, що містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза або антациди, що містять магній або алюміній. Не було виявлено взаємодій з карбонатом кальцію.

Сульфат. Біодоступність левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні препарату з сульфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сульфатфат, так і левофлоксацин, краще приймати сульфатфат через 2 години після прийому таблеток Левофлоксацин-Астрафарм.

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби. Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порогу при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, 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 %, пробенециду – на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлоксацину. Однак у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності не мали клінічної значимості. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інші препарати. У ході досліджень було продемонстровано, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при застосуванні левофлоксацину разом з такими лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби.

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

Антиагоністи вітаміну К. При одночасному застосуванні з антиагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином) повідомлялося про підвищення міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антиагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу ІА та ІІ), трициклічні антидепресанти та макродіди.

Вживання їжі. Не спостерідається клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таблетки Левофлоксацин-Астрафарм, таким чином, можна приймати незалежно від прийому їжі.

Особливості застосування.

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненого пневмококами, левофлоксацин може не дати оптимального терапевтичного ефекту.

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

Метицилінрезистентний 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 підтверджено чутливість мікроорганізму до левофлоксацину.

Найчастіше збудником інфекції сечовивідних шляхів є резистентна до левофлоксацину *E. coli*, що слід взяти до уваги, призначаючи левофлоксацин пацієнтам із захворюваннями сечовивідних шляхів.

Тендіт та розриви сухожил'я. При лікуванні хінолонами можливе виникнення тендітитів, що можуть призводити до розриву сухожил'я, включаючи ахіллове сухожилля. Тендітити і розриви сухожил'я, іноді білатеральні, можуть виникати через 48 годин після застосування левофлоксацину і навіть через кілька місяців після припинення застосування левофлоксацину. Найбільш схильні до тендітитів і розривів сухожил'я пацієнти віком понад 60 років, пацієнти, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, а також пацієнти, яким лікують короткостероїдами. Добову дозу необхідно коригувати для пацієнтів літнього віку, зважаючи на кліренс креатиніну. Необхідно контролювати стан пацієнтів літнього віку, якщо їм призначено левофлоксацин. При підозрі на тендітн застосування левофлоксацину слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечити іммобілізацію сухожилля).

Захворювання, спричинені Clostridium difficile. Діарея, особливо тяжка, персистенувальна та/або геморагічна, під час або після лікування препаратом може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату, і без затримки почати підтримувальну терапію, а якщо необхідно – специфічну терапію (наприклад, пероральний прийом ванкомицину). Засоби, що пригнічують моторику кишечнику, протипоказані у цієї клінічної ситуації.

Пацієнти, схильні до судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Як і інші хінолони, левофлоксацин слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або ліками, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін. У випадку появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Пацієнти з дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази схильні до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, таким чином, левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів із порушеною функцією нирок (нирковою недостатністю).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості). Левофлоксацин може спричиняти тяжкі реакції підвищеної чутливості (наприклад ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку). У цьому випадку пацієнтам слід припинити лікування негайно і звернутися до лікаря.

Тяжкі бульозні реакції. При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі бульозні реакції, такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. При виникненні бульозних реакцій необхідно негайно припинити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Зміна рівня глюкози у крові. При застосуванні хінолонів, особливо пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які одночасно приймають пероральні гіпоглікемічні засоби (у тому числі глібенкламід) чи інсулін, спотерігалися про зміни рівня глюкози у крові (як гіперглікемія, так і гіпоглікемія). Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, необхідно проводити контроль рівня цукру в крові.

Профілактика фотосенсibilізації. Хоча фотосенсibilізація виникає дуже рідко при застосуванні левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується піддаватися дії сильних сонячних променів чи штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярії) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

Пацієнти, які отримували антиагоністи вітаміну К. Через можливе збільшення МНС і/або кровотечі у пацієнтів, які приймають левофлоксацин у поєднанні з антиагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), необхідно відстежувати результати коагуляційних тестів у таких випадках.

Психотичні реакції. Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У рідкісних випадках як реакції прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді після прийому лише однієї дози левофлоксацину. Якщо у пацієнта виникають такі реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам з психотичними розладами та пацієнтам з психотичними захворюваннями в анамнезі.

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

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- набутий синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу ІА та ІІ, трициклічні антидепресанти, макродіди, антипсихотичні лікарські засоби);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпоміємія, гіпомангемія);
- пацієнти літнього віку і жінки більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT;
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Периферична нейропатія. Повідомлялося про сенсорно або сенсомоторну периферичну нейропатію у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симитоми нейропатії, щоб попередити виникнення необоротного стану.

Лабораторні дослідження. У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати аналізу на опіати за допомогою специфічних методів.

Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, і тому може відзначитися хибонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Гепатобілярні порушення. Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при застосуванні левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви хвороби печінки, як анорексія, жовтянка, чорна сеча, свербіж чи болі у ділянці живота.

Myasthenia gravis. Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із міастенією гравіс. При прийомі фторхінолонів у післяреабіліційному періоді повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність 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 «Побічні реакції», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Суперінфекції. При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривалому, можливий розвиток опортуністичних інфекцій та ріст резистентних мікроорганізмів. При розвитку вторинної інфекції необхідно вжити відповідних заходів.

Застосування у період вагітності або зодування груддю. Через відсутність досліджень на людині і ймовірність ушкодження хінолонами судлового хряща в організм, який росте, препарат не можна призначати у період вагітності або годування груддю. Якщо під час лікування препаратом настанала вагітність, про це слід повідомити лікаря.

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймати 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 години після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Таблетки ковтати не розжовуючи, запивати достатньою кількістю рідини. Застосовувати незалежно від прийому їжі.

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

| Показання | Доза, мг | Кількість прийомів на добу, разів | Тривалість лікування, днів |
|--|----------|-----------------------------------|----------------------------|
| Гострі синусити | 500 | 1 | 10-14 |
| Загострення хронічного бронхіту | 500 | 1 | 7-10 |
| Негоспітальні пневмонії | 500 | 1-2 | 7-14 |
| Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (цистит) | 250 | 1 | 3 |
| Хронічний бактеріальний простатит | 500 | 1 | 28 |
| Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів | 500 | 1 | 7-14 |
| Пієлонефрит | 500 | 1 | 7-10 |
| Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин | 500 | 1-2 | 7-14 |

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 | 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 |

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

Таблетки не призначені для поділу. Уразі необхідності отримання меншого дозування слід застосовувати левофлоксацин в іншій лікарській формі.

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

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

Діти. Дітям препарат не застосовують, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, проліферація інших резистентних мікроорганізмів.

З боку системи крові: лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні/анафілактоїдний шок, ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»), анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після прийому першої дози.

Метаболічні порушення: анорексія, гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування»), гіперглікемія, гіпоплікемія кома.

З боку психіки: безсоння, ажитация, сплутаність свідомості, нервозність, психотичні розлади (у т. ч. галюцинації, параноя), депресія, тривожність, запнеокоеність, патологічні сновидіння, нічні марення, психотичні реакції з самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дії (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість, судоми, тремор, парестезія, сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку), включаючи агевзію (втрата смаку), паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія, екстрапірамідні розлади, інші порушення координації рухів, також під час ходи, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

З боку органів зору: зорові порушення, затуменання зору, тимчасова втрата зору.

З боку органів слуху: вертиго, шум у вухах, порушення слуху, втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, відчуття серцебиття, шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця; шлуночкової аритмія та 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»), артеріальна гіпотензія, лейкоцитокластичний васкуліт.

З боку дихальної системи: задишка, бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку травного тракту: діарея; нудота; блювання; біль у животі; диспепсія; здуття живота; запор; діарея геморагічна, що у рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт, панкреатит.

З боку гепатобілярної системи: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП); підвищення білірубіну крові; гепатит; жовтянка та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»).

| | |
|---|---|
| | УТВЕРЖДЕНО |
| ИНСТРУКЦИЯ | Приказа Министерства здравоохранения |
| по медицинскому применению лекарственных средств | Украины от 19.05.2015 № 291 |
| | Регистрационное удостоверение |
| ЛЕВОФЛОХАСИН-АСТРАФАРМ | № UA/14395/01/01 |
| (LEVOFLOXACIN-ASTRARPHARM) | UA/14395/01/02 |

Состав: действующее вещество: levofloxacin;

1 таблетка содержит левофлоксацина 250 мг или 500 мг;

вспомогательные вещества: кроповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат, тальк, покрытие «Селекоп™» (гипролозола, полиэтиленгликоль 6000, титана диоксид (Е 171)).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа.

Антибактериальные средства для системного применения. Фторхинолоны. Код АТХ J01M A12.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Левофлоксацин-Астрафарм – антибиотик широкого спектра действия из группы хинолонов, содержащий активное вещество – левофлоксацин. Левофлоксацин, как и другие фторированные хинолоны, блокирует бактериальную ДНК-гиразу, вследствие чего повышает функцию ДНК бактерий. Левофлоксацин активный относительно грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов, включая штаммы, резистентные к пенициллинам, цефалоспоринам и/или аминогликозидам. Развитие резистентности может значительно влиять на чувствительность к препарату именно местных штаммов, таким образом, при назначении препарата желательно учитывать эту информацию, особенно в случае лечения тяжелых инфекций. Левофлоксацин имеет широкий спектр действия относительно микроорганизмов как в условиях *in vitro*, так и *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 pneumonria*, *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*.

Подобно другим фторхинолонам, левофлоксацин неактивен относительно спирохет.

Фармакокинетика. При применении внутрь левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается. Пик концентрации его в плазме крови наблюдается через 3 часа после применения. Абсолютная биодоступность – почти 100 %. Левофлоксацин подлжит линейной фармакокинетики в диапазоне 50–600 мг. Прием пищи в некоторой степени влияет на всасывание препарата.

Приблизительно 30–40 % левофлоксацина связывается с протеином сыворотки крови. Кумуляционный эффект левофлоксацина при дозировании 500 мг 1 раз в сутки не имеет клинического значения. Существует незначительная, но предвиденная его кумуляция при дозировании 500 мг 2 раза в сутки. Стабильные показатели распределения достигаются в течение 3 суток.

Максимальная концентрация левофлоксацина в слизистой бронхов и секрете бронхиального эпителия при дозе выше 500 мг *per os* составляла 8,3 и 10,8 мг/мл соответственно.

Максимальная концентрация левофлоксацина в ткани легких при дозе выше 500 мг *per os* составляла приблизительно 11,3 мг/мл и достигалась на протяжении 4–6 часов после введения. Концентрация в легких постоянно превышала таковую в плазме крови.

Максимальная концентрация левофлоксацина в жидкости вольдрей после применения 500 мг 1–2 раза в сутки составляла 6,7 мг/мл соответственно. Левофлоксацин плохо попадает в спинномозговую жидкость.

После перорального применения 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки в течение 3 дней средние концентрации в ткани простаты составляли 8,7 мг/г, 8,2 мг/г и 2 мг/г соответственно через 2, 6 и 24 часа; среднее соотношение концентрации в простате/плазме – 1,84.

Средняя концентрация левофлоксацина в течение 8–12 часов после однократной дозы 150 мг или 300 мг, или 500 мг *per os* составляла 44 мг/мл, 91 мг/мл и 200 мг/мл соответственно.

Левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени, метаболитами являются диметил-левофлоксацин и левофлоксацин-N-оксид. Эти метаболиты составляют меньше 5 % количества выделяемого с мочой препарата.

После применения внутрь левофлоксацин выводится из плазмы крови относительно медленно (период полувыведения составляет 6–8 часов). Выведение осуществляется в основном почками (больше 85 % введенной дозы). Нет существенной разницы в фармакокинетики левофлоксацина после внутривенного и перорального применения.

Клинические характеристики. Показания.

Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- острый синусит;
- обострение хронических бронхитов;
- внегоспитальная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- осложненные и неосложненные инфекции мочевыводящего тракта (в том числе пиелонефриты);
- хронический бактериальный простатит.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к левофлоксацину, другим фторхинолонам или к любому ингредиенту препарата. Эпилепсия. Повреждение сухожилия, связанное с применением фторхинолонов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.

Влияние других лекарственных средств на левофлоксацин.

Соли железа, антациды, содержащие магнезий и алюминий, дидазолин. Всаывание левофлоксацина значительно уменьшается, если одновременно с ним принимать соли железа и антациды, содержащие магнеий или алюминий. Таблетки нужно принимать не менее чем через 2 часа после применения препаратов, содержащих двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли железа или антациды, содержащие магнеий или алюминий. Не было выявлено взаимодействия с карбонатом кальция.

Сульфатат. Биодоступность левофлоксацина значительно уменьшается при одновременном применении препарата а сульфатом. Если пациенту необходимо получать как сульфатат, так и левофлоксацин, лучше принимать сульфатат через 2 часа после приема таблеток Левофлоксацин-Астрафарм.

Теофиллин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. Не было выявлено фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофилином. Тем не менее возможно существенное снижение судорожного порога при одновременном применении хинолонов с теофилином, нестероидными противовоспалительными препаратами и другими агентами, уменьшающими судорожный порог. Концентрация левофлоксацина в присутствии фенбуфена была приблизительно на 13 % выше, чем при приеме только левофлоксацина.

Пробенецид и циметидин. Пробенецид и циметидин статистически достоверно влияют на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижается в присутствии циметидина на 24 %, пробенецида – на 34 %. Это объясняется тем, что оба препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Однако в исследовании статистически значимые кинетические отличия не имели клинической значимости. Нужно с осторожностью относиться к одновременному применению левофлоксацина с лекарственными средствами, влияющими на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно пациентам с почечной недостаточностью.

Другие препараты. В ходе исследований было продемонстрировано, что на фармакокинетику левофлоксацина не было оказано никакого клинически значимого влияния при применении левофлоксацина вместе со следующими лекарственными средствами: карбонатом кальция, диоксином, глибенкламидом, ранитидином.

Влияние левофлоксацина на другие лекарственные средства

Циклоспори. Период полувыведения циклоспорина увеличивается на 33 % при одновременном применении с левофлоксацином.

Антагонисты витамина К. При одновременном применении с антагонистами витамина К (например варфарином) сообщалось о повышении международного нормализационного соотношения (МНС) и/или кровотечения, которые могут быть выраженными. Учитывая это, пациентам, получающим паралельно антагонисты витамина К, необходимо осуществлять контроль показателей коагуляции.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT. Левофлоксацин, подобно другим фторхинолонам, нужно применять с осторожностью пациентам, получающим лекарственные средства, известные своей способностью удлинять интервал QT (например противоиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты и макролиды).

Употребление пищи. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия с пищевыми продуктами. Таблетки Левофлоксацин-Астрафарм таким образом можно принимать независимо от приема пищи.

Особенности применения.

При очень тяжелом течении воспаления легких, вызванного пневмококками, левофлоксацин может не дать оптимального терапевтического эффекта. Госпитальные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, могут нуждаться в комбинированной терапии.

Метицилинрезистентный золотистый стафилококк (МРЗС) резистентен к фторхинолонам, в том числе и к левофлоксацину, поэтому левофлоксацин не рекомендуется назначать для лечения инфекций, вызванных МРЗС, за исключением случаев, когда подтверждена чувствительность микроорганизма к левофлоксацину.

Чаще всего возбудителем инфекций мочевыводящих путей является резистентная к левофлоксацину *E. coli*, что нужно принять во внимание, назначая левофлоксацин пациентам с заболеваниями мочевыводящих путей.

Тендинит и разрывы сухожилий. При лечении хинолонами возможно возникновение тендинитов, что может привести к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Тендиниты и разрывы сухожилий, иногда билатеральные, могут возникать через 48 часов после применения левофлоксацина и даже через несколько месяцев после прекращения применения левофлоксацина. Наиболее склонны к тендинитам и разрывам сухожилий пациенты старше 60 лет, пациенты, получающие суточную дозу 1000 мг левофлоксацина, а также пациенты, которых лечат кортикостероидами. Суточную дозу необходимо корректировать для пациентов пожилого возраста, учитывая клиренс креатинина. Необходимо контролировать состояние пациентов пожилого возраста, если им назначают левофлоксацин. При подозрении на тендинит применение левофлоксацина нужно немедленно прекратить и начать соответствующее лечение (например, обеспечить иммобилизацию сухожилия).

Заболевания, вызванные Clostridium difficile. Диарея, особенно тяжелая, персистирующая и/или геморрагичная, во время или после лечения препаратом может быть симптомом болезни, вызванной *Clostridium difficile*, тяжелойшей формой которой является псевдомембранозный колит. Если возникают подозрения на псевдомембранозный колит, нужно немедленно прекратить применение препарата и без задержки начать поддерживающую терапию, а если необходимо – специфическую терапию (например, пероральный прием ванкомици-на). Средства, угнетающие моторику кишечника, противопоказаны в этой клинической ситуации.

Пациенты, склонные к судорогам. Левофлоксацин противопоказан пациентам с эпилепсией в анамнезе. Как и другие хинолоны, левофлоксацин нужно применять с чрезвычайной осторожностью пациентам, предрасположенным к судорогам, таким как пациенты с поражениями центральной нервной системы, при одновременной терапии фенбуфеном и подобными или нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами или лекарствами, повышающим судорожную готовность (снижают судорожный порог), такими как теофиллин. В случае появления судорог лечение левофлоксацином нужно прекратить.

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Пациенты с дефектами активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы склонны к гемолитическим реакциям при лечении антибактериальными средствами группы хинолонов, таким образом, левофлоксацин им нужно применять с осторожностью. *Пациенты с почечной недостаточностью.* Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно почками, нужна коррекция дозы для пациентов с нарушенной функцией почек (почечной недостаточностью). *Реакции повышенной чувствительности (гиперчувствительности).* Левофлоксацин может вызывать тяжелые реакции повышенной чувствительности (например ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока). В этом случае пациентам нужно прекратить лечение немедленно и обратиться к врачу.

Тяжелые буллезные реакции. При применении левофлоксацина сообщалось о тяжелых буллезных реакциях, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. При возникновении буллезных реакций необходимо немедленно прекратить прием левофлоксацина, обратиться к врачу и начать соответствующее лечение. *Изменение уровня глюкозы в крови.* При применении хинолонов, особенно пациентам, больным сахарным диабетом, которые одновременно принимают пероральные гипогликемические средства (в том числе глИБенкламид) или инсулин, наблюдались изменения уровня глюкозы в крови (как гипергликемия, так и гипогликемия). Сообщалось о случаях гипогликемической комы. У пациентов, больных сахарным диабетом, необходимо проводить контроль уровня сахара в крови.

Профилактика фотосенсибилизации. Хотя фотосенсибилизация возникает очень редко при применении левофлоксацина, с целью ее избежания пациентам не рекомендуется подвергаться действию сильных солнечных лучей или искусственного УФ-излучения (например, лампы искусственного ультрафиолетового излучения, солярий) во время приема левофлоксацина и в течение 48 часов после прекращения применения левофлоксацина.

Пациенты, получающие антагонисты витамина К. Из-за возможного увеличения МНС и/или кровотечения у пациентов, принимающих левофлоксацин в сочетании с антагонистом витамина К (например, варфарином), необходимо отслеживать результаты коагуляционных тестов в таких случаях.

Психотические реакции. Сообщалось о психотических реакциях у пациентов, принимающих хинолоны, включая левофлоксацин. В редких случаях эти реакции прогрессировали до суицидальных мыслей и самодеструктивного поведения, иногда после приема только одной дозы левофлоксацина. Если у пациента возникают такие реакции, прием левофлоксацина нужно прекратить и принять соответствующие меры. Рекомендуется с осторожностью применять левофлоксацин пациентам с психотическими расстройствами и пациентам с психотическими заболеваниями в анамнезе.

Удлинение интервала QT. Нужно с осторожностью относиться к применению фторхинолонов, включая левофлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT, такими как:

- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- приобретенный синдром удлинения интервала QT;
- отсутствующее применение лекарственных средств, известных своей способностью удлинять интервал QT (например, противоиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические лекарственные средства);
- нескорректированный электролитный дисбаланс (например гипокалиемия, гипомagneмия);
- пациенты пожилого возраста и женщины более чувствительные к лекарственным средствам, удлиняющим интервал QT;
- болезни сердца (например сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Периферическая нейропатия. Сообщалось о сенсорной или сенсоромоторной периферической нейропатии у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин. Прием левофлоксацина нужно прекратить, если у пациента наблюдаются симптомы нейропатии, чтобы предупредить возникновение необратимого состояния.

Лабораторные исследования. У пациентов, получающих левофлоксацин, определение опатов в моче может дать ложноположительный результат. Может возникнуть необходимость подтвердить положительные результаты анализа на опыаты с помощью специфических методов. Левофлоксацин угнетает рост *Mycobacterium tuberculosis*, и потому может отмечаться ложноотрицательный результат при проведении бактериологического исследования у пациентов с туберкулезом.

Гепатобиллиарные нарушения. Сообщалось о случаях некротического гепатита, вплоть до угрожающей жизни печеночной недостаточности, при применении левофлоксацина, преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например сепсисом (см. раздел «Побочные реакции»). Пациентам нужно порекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу, если возникают такие проявления болезни печени, как анорексия, желтуха, черная моча, зуд или боль в области живота.

Myasthenia gravis. Фторхинолоны, включая левофлоксацин, блокируют нервно-мышечную передачу и могут провоцировать мышечную слабость у пациентов с миастенией гравис. При приеме фторхинолонов в послерегистрационном периоде сообщалось о серьезных побочных реакциях, включая летальные случаи и необходимость поддержки дыхания у пациентов с миастенией гравис. Левофлоксацин не рекомендуется применять пациентам с миастенией гравис в анамнезе. *Расстройства зрения.* Если наблюдается нарушение зрения или другое влияние на глаза, нужно немедленно обратиться к офтальмологу (см. разделы «Побочные реакции»), «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»). *Суперинфекция.* При применении левофлоксацина, особенно длительном, возможно развитие оппортунистических инфекций и рост резистентных микроорганизмов. При развитии вторичной инфекции необходимо принять соответствующие меры.

Применение в период беременности или кормления грудью. Из-за отсутствия исследований на человеке и вероятности повреждения хинлононов суставаного хряща в растущем организме, препарат нельзя назначать в период беременности или кормления грудью. Если во время лечения препаратом наступила беременность, об этом нужно сообщить врачу.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

У некоторых пациентов препарат может вызвать головную боль, головокружение/вертиго, сонливость, бессонницу, нарушение зрения, спутанность сознания, поэтому во время его применения нужно воздержаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Препарат принимать 1–2 раза в сутки. Доза зависит от типа и тяжести инфекции. Продолжительность лечения зависит от течения болезни и составляет не больше 14 дней. Рекомендовано продолжать лечение по крайней мере в течение 48–72 часов после нормализации температуры тела или подтвержденного микробиологическими тестами уничтожения возбудителя.

Таблетки глотать не разжевывая, запивать достаточным количеством жидкости. Применять независимо от приема пищи. Нужно придерживаться таких рекомендаций относительно дозирования *для взрослых пациентов с нормальной функцией почек*, у которых клиренс креатинина составляет больше 50 мл/мин:

| Показания | Доза, мг | Количество приемов в сутки, раз | Продолжительность лечения, дней |
|---|----------|---------------------------------|---------------------------------|
| Острые синуситы | 500 | 1 | 10-14 |
| Обострение хронического бронхита | 500 | 1 | 7-10 |
| Негоспитальные пневмонии | 500 | 1-2 | 7-14 |
| Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (цистит) | 250 | 1 | 3 |
| Хронический бактериальный простатит | 500 | 1 | 28 |
| Осложненные инфекции мочевыводящих путей | 500 | 1 | 7-14 |
| Пиелонефрит | 500 | 1 | 7-10 |
| Осложненные инфекции кожи и мягких тканей | 500 | 1-2 | 7-14 |

Дозирование для пациентов с нарушенной функцией почек, у которых клиренс креатинина меньше 50 мл/мин

| Клиренс креатинина | Режим дозирования (в зависимости от тяжести инфекции) | | |
|--|---|--|--|
| 50–20 мл/мин | первая доза – 250 мг следующие – 125 мг/24 ч | первая доза – 500 мг следующие – 250 мг/24 ч | первая доза – 500 мг следующие – 250 мг/12 ч |
| | 19-10 мл/мин | первая доза – 250 мг следующие – 125 мг/48 ч | первая доза – 500 мг следующие – 125 мг/24 ч |
| < 10 мл/мин (в том числе при гемодиализе и ХАПД ¹) | первая доза – 250 мг следующие – 125 мг/48 ч | первая доза – 500 мг следующие – 125 мг/24 ч | первая доза – 500 мг следующие – 125 мг/24 ч |

¹ После гемодиализа или хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) дополнительные дозы не нужны.

Таблетки не предназначены для деления. В случае необходимости получения меньшей дозы необходимо применять левофлоксацин в другой лекарственной форме.

Дозирование для пациентов с нарушенной функцией печени. Корректирование дозы не нужно, поскольку левофлоксацин в незначительной мере метаболизируется в печени.

Дозирование для пациентов пожилого возраста. Если почечная функция не нарушена, нет потребности в корректировании дозы.

Дети. Детям препарат не применяют, поскольку не исключено повреждение суставного хряща.

Передозировка.

Симптомы: головокружение, нарушение сознания, судорожные приступы, тошнота и зрояия слизистых оболочек. Согласно результатам исследований, при применении доз выше терапевтических наблюдалось удлинение QT-интервала.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее. Следует предусмотреть мониторинг ЭКГ, поскольку возможно возникновение пролонгации интервала QT. Левофлоксацин не удаляется ни путем гемодиализа, ни путем перитонеального диализа; специфического антидота не существует.

Побочные реакции.

Инфекции и инвазии: грибовые инфекции, включая грибы рода *Candida*, пролиферация других резистентных микроорганизмов.

Со стороны системы крови: лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактический/анафилактикоидный шок, ангионевротический отек (см. раздел «Особенности применения»), анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда возникать даже после приема первой дозы.

Метаболические нарушения: анорексия, гипогликемия, особенно у пациентов, больных сахарным диабетом (см. раздел «Особенности применения»), гипергликемия, гипогликемическая кома.

Со стороны психики: бессонница, ажитация, спутанность сознания, нервность, психотические расстройства (в т. ч. галлюцинации, паранойя), депрессия, тревожность, озабоченность, патологические сновидения, ночные кошмары, психотические реакции с самодеструктивным поведением, включая суицидальную направленность мышления или действий (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость, судороги, тремор, парестезия, сенсорная или сенсоромоторная периферическая нейропатия, дисгевзия (субъективное расстройство вкуса), включая агевзию (потеря вкуса), паросмия (нарушение нюха), включая anosmia (отсутствие нюха), дискимезия, экстрапирамидные расстройства, другие нарушения координации движений, также во время ходьбы, обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Со стороны органов зрения: зрительные нарушения, затуманенность зрения, временная потеря зрения.

Со стороны органов слуха: вертиго, шум в ушах, нарушение слуха, потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, желудочковая тахикардия, которая может приводить к остановке сердца; желудочковые аритмии и аритмия *torsade de pointes* (преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT); удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы «Особенности применения» («Удлинение интервала QT») и «Передозировка»), артериальная гипотензия, лейкоцитокластический васкулит.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Со стороны пищеварительного тракта: диарея; тошнота; рвота; боль в животе; диспепсия; вздутие живота; запор; диарея геморрагическая, что в очень редких случаях может свидетельствовать об энтероколите, включая псевдомембранозный колит; панкреатит.

Со стороны гепатобиллиарной системы: повышение показателей печеночных энзимов (АЛТ/АСТ, печеночная фосфатаза, ГГТП); повышение билирубина крови; гепатит; желтуха и тяжелое поражение печени, включая случаи острого печеночной недостаточности, преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, крапивница, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная мультиформная эритема, гипертидроз, реакции фоточувствительности.

Иногда могут возникать кожно-слизистые реакции даже после приема первой дозы.

Со стороны костно-мышечной системы: повреждение сухожилий (см. раздел «Особенности применения»), в том числе их воспаление (тендинит) (например ахиллово сухожилие), артралгия, миалгия, разрыв сухожилий, связок, мышц, артрит. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особе значение для больных с тяжелой миастенией *gravis*, рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: повышенные показатели креатинина в сыворотке крови, острая почечная недостаточность (например, вследствие интерстициального нефрита).

Общие расстройства: астеня, повышение температуры тела, боль (включая боль в спине, груди и конечностях), приступы порфирии у пациентов с наличием порфирии.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 7 таблеток в блистере; по 1 или по 2 блистера в коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ООО «АСТРАФАРМ».

Местонахождение производителя и его адрес места проведения деятельности. 08132, Украина, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.

Дата последнего пересмотра. 19.05.2015 г., приказ № 291.