

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОКСАЦИН-ДАРНИЦЯ

(LEVOFLOXACIN-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрату в перерахуванні на левофлоксацин 5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора жовта рідина з зеленуватим відтінком, практично вільна від часток.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин. Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину. Як антибактеріальний лікарський засіб із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-/ДНК-гірази та топоізомерази IV. Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*.

In vitro є перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Межові значення.

Рекомендовані Європейським комітетом із тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIK) для левофлоксацину, що відділяють

чутливі мікроорганізми від помірно резистентних та помірно резистентні від резистентних організмів, представлені в таблиці 1 тестування МІК (мг/л).

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину:

Таблиця 1

Патогени	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами ⁴	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹ Межові значення левофлоксацину стосуються терапії високих доз.

² Можливий низький рівень резистентності до фторхінолонів (МІК ципрофлоксацину 0,12–0,5 мг/л), але докази того, що така резистентність має клінічне значення при інфекціях дихальних шляхів, спричинених *Haemophilus influenzae*, відсутні.

³ Штами з величинами МІК, вищими від межового значення між чутливими та помірно резистентними штамми, є дуже рідкісними або про них ще не повідомляли. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому з таких ізолятів слід повторити і, якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят до уповноваженої лабораторії. Поки є дані, що свідчать про клінічну реакцію для підтверджених ізолятів із МІК вище поточного резистентного межового значення, про них необхідно повідомляти як про резистентні.

⁴ Межові значення пероральних та внутрішньовенних доз від 500 мг одноразово до 500 мг 2 рази на добу.

Антибактеріальний спектр.

Поширеність резистентності для окремих видів може варіювати географічно та з часом. Бажано отримати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

Зазвичай чутливі види.

Аеробні грампозитивні бактерії: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* – групи C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаеробні бактерії: *Peptostreptococcus*.

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

Види, набути (вторинна) резистентність яких може становити проблему.

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метицилін-резистентний*, *Staphylococcus coagulase spp*.

Аеробні грамнегативні бактерії: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Анаеробні бактерії: *Bacteroides fragilis*.

Природно резистентні штами.

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecium*.

* Стійкі до метициліну *S. aureus* можуть мати стійкість до фторхінолонів, зокрема до левофлоксацину.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Левовфлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, C_{max} досягається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність становить приблизно 99-100 %. Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину. Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1-2 рази на добу.

Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після одноразової дози та повторних доз по 500 мг, що вказує на широкий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Левовфлоксацин продемонстрував проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів, альвеолярні макрофаги, легеневу тканину, шкіру (рідину пухирів), тканину простати і сечу. Проте левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація

Левовфлоксацин метаболізується незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацину N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості лікарського засобу, що виділяється з сечею. Левовфлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хоральної структури.

Виведення

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові

відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виводиться, в основному, нирками (понад 85 % введеної дози).

Середній виражений загальний кліренс левофлоксацину після введення однієї дози 500 мг становив $175 \pm 29,2$ мл/хв.

Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про те, що ці шляхи застосування є взаємозамінними.

Лінійність

Левовфлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні доз 50–1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а періоди напіввиведення збільшуються, як видно з таблиці 2.

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20–49	50–80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (год)	35	27	9

Пацієнти літнього віку

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

Гендерні відмінності

Окремий аналіз груп пацієнтів жіночої та чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Відсутні докази того, що ці гендерні відмінності у фармакокінетиці є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Левовфлоксацин-Дарниця призначають дорослим для лікування таких інфекційних захворювань, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- негоспітальна пневмонія*;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин*;
- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та радикальне лікування.

*Стосовно вказаних інфекційних захворювань левофлоксацин слід призначати лише у випадках недостатньої ефективності інших антибактеріальних препаратів, які переважно застосовують для початкового лікування даних інфекцій.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів, до будь-якого компонента лікарського засобу.
- Побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів.
- Епілепсія.
- Дитячий вік (до 18 років).
- Період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном, НПЗЗ та іншими речовинами, що знижують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену приблизно на 13 % вища, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин.

Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності пробенециду на 34 %, а циметидину – на 24 %. Це тому, що обидва лікарські засоби здатні блокувати канальцеву екскрецію левофлоксацину. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на секрецію ниркових канальців (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.

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) підвищуються значення коагуляційних тестів (протромбіновий час/МНВ). Можливі виражені кровотечі. Зважаючи на це, у пацієнтів, які одержують паралельно антагоністи вітаміну К,

необхідно здійснювати контроль показників коагуляції.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Левовфлоксацин, як і інші фторхінолони, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що подовжують інтервал QT (зокрема антиаритмічні засоби класів IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби).

Теофілін.

Левовфлоксацин не впливає на фармакокінетику теофіліну, який переважно метаболізується із допомогою CYP1A2, тому можна вважати, що левовфлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Глюкокортикоїди.

При одночасному застосуванні із глюкокортикоїдами підвищується ризик розвитку розриву сухожилля.

Інша інформація.

Не відзначається ніякого клінічно значущого впливу на фармакокінетику левовфлоксацину при застосуванні його разом із такими лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Не рекомендується при застосуванні левовфлоксацину вживати алкоголь.

Особливості застосування.

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

Хворим із вираженими порушеннями функцій нирок, а також із вираженим атеросклерозом судин головного мозку, порушеннями мозкового кровообігу слід бути обережними при застосуванні лікарського засобу.

Протягом усього курсу лікування необхідно контролювати функцію нирок і печінки.

При застосуванні лікарського засобу слід утримуватись від вживання алкоголю.

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненому пневмококами, левовфлоксацин може не дати оптимального терапевтичного ефекту.

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

Метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA).

Імовірно, що метицилінрезистентний золотистий стафілокок має перехресну резистентність до фторхінолонів, зокрема до левовфлоксацину. Тому левовфлоксацин не рекомендується застосовувати для лікування відомих або підозрюваних MRSA інфекцій, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левовфлоксацину.

Резистентність E. coli.

Резистентність *E. coli*, найпоширенішого збудника інфекцій сечових шляхів, до фторхінолонів варіює у різних країнах Європейського Союзу. Під час призначення левофлоксацину лікарям слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Легенева форма сибірської виразки.

Клінічна практика базується на дослідженнях чутливості *Bacillus anthracis in vitro*, а також на експериментальних даних досліджень на тваринах разом з обмеженими даними досліджень за участі людей. Лікарям слід користуватися узгодженими національними та/або міжнародними документами щодо лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції.

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку і наявності факторів ризику, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (протягом кількох місяців або років) інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні системи організму (опорно-рухову, нервову, психічну та органів чуття). Застосування левофлоксацину слід негайно припинити при перших ознаках або симптомах будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам слід поради звернутися за консультацією до лікаря.

Тривалість введення.

Рекомендована тривалість введення становить щонайменше 60 хвилин для 500 мг розчину для інфузій лікарського засобу. Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузії можуть виникати тахікардія та тимчасове підвищення артеріального тиску. У рідкісних випадках можливе різке зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину спостерігається виражене зниження артеріального тиску, введення слід негайно припинити.

Аневризма і розшарування аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана.

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та розшарування 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»).

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

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

ендокардит.

Ризик аневризми і дисекції аорти та її розриву підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю в грудях або у спині пацієнтам слід порадижити 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.

Тендиніт та розрив сухожиль.

У поодиноких випадках у пацієнтів може виникати тендиніт. Розвиток тендиніту та розрив сухожиль (зокрема, але не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді з обох сторін, можуть виникнути вже впродовж перших 48 годин після початку лікування хінолонами або фторхінолонами, причому про такі випадки повідомляли навіть через кілька місяців після завершення застосування лікарського засобу. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль є підвищеним у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів, які перенесли трансплантацію паренхіматозних органів, у пацієнтів, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, а також у пацієнтів, які одночасно проходять лікування кортикостероїдами. Відповідно, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) слід терміново припинити застосування левофлоксацину та розглянути альтернативні варіанти лікування. Уражені кінцівки необхідно лікувати відповідним чином (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля). При наявності ознак тендинопатії не рекомендується застосовувати кортикостероїди.

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які застосовували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile.

Діарея, особливо тяжка, стійка або з домішками крові упродовж або після лікування левофлоксацином може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. При підозрі на псевдомембранозний коліт левофлоксацин слід негайно відмінити і без затримки розпочати симптоматичне та специфічне лікування (наприклад, ванкоміцином). При цьому протипоказані лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечника.

Пацієнти зі схильністю до судом.

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі.

Як і інші хінолони, лікарський засіб слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, наприклад пацієнтам з ураженнями центральної нервової

системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього лікарськими засобами або препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Левофлоксацин виводиться в основному нирками, тому для пацієнтів із нирковою недостатністю потрібна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції гіперчутливості.

Левофлоксацин може час від часу викликати серйозні потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (у тому числі ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок), навіть після першого застосування. При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно припинити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі бульозні реакції.

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі бульозні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лаелла) та медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя чи мати летальні наслідки. Призначаючи лікарський засіб, пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми виражених шкірних реакцій та ретельно наглядати за ними. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно відмінити прийом левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Якщо в анамнезі пацієнта на тлі застосування левофлоксацину спостерігалися такі серйозні реакції, як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона або DRESS-синдром, повторне призначення левофлоксацину цьому пацієнту заборонене.

Зміна рівня глюкози в крові.

При застосуванні хінолонів, особливо пацієнтам із цукровим діабетом, які одночасно приймали пероральні гіпоглікемічні засоби (у т. ч. глібенкламід) або інсулін, повідомлялося про зміни рівня глюкози в крові (гіперглікемію і гіпоглікемію). Спостерігалися випадки гіпоглікемічної коми. Пацієнтам із цукровим діабетом необхідно контролювати рівень цукру в крові.

Профілактика реакцій фоточутливості.

Повідомлялося про реакції фоточутливості під час лікування левофлоксацином. З метою попередження виникнення реакцій фоточутливості пацієнтам, які приймають левофлоксацин, слід уникати сонячного опромінення та УФ-променів (лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

У пацієнтів, які застосовують антагоністи вітаміну K, слід контролювати показники

згортання крові при одночасному прийомі левофлоксацину та антагоністів вітаміну К (варфарин) через потенційний ризик збільшення показників згортання крові [протромбіновий час / міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)] та/або кровотечі.

Психотичні реакції.

Повідомлялося про виникнення психотичних реакцій у пацієнтів, які отримували хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони призводили до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, а іноді навіть після прийому єдиної дози левофлоксацину. Якщо у пацієнта виникають ці реакції, застосування левофлоксацину слід припинити та вдаватися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами і пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT.

При прийомі фторхінолонів повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT. Слід дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT:

- синдром вродженого або набутого подовженого інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (серед яких антиаритмічні засоби класів IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);
- порушення балансу електролітів (зокрема гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. Тому застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, цій групі пацієнтів слід з обережністю.

Периферична нейропатія.

Повідомлялося про випадки сенсорної чи сенсомоторної периферичної нейропатії, що призводила до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, такі як біль, відчуття печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб попередити розвиток потенційно необоротного стану.

Загострення міастенії гравіс.

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із *miastenia gravis*. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційному періоді повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність застосування підтримки дихання у пацієнтів із *miastenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *miastenia gravis* в анамнезі.

Порушення зору.

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога.

Суперінфекція.

Застосування левофлоксацину, особливо протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії лікарського засобу мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно вжити відповідних заходів.

Вплив на лабораторні дослідження.

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

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis*, тому можливий хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Гепатобіліарні розлади.

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожувала життю, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж чи біль у ділянці живота.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить 860 мг/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються натрій-контрольованої дієти.

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутилася недостатність кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на будь-яке з цих порушень слід контролювати результати аналізу крові. У разі отримання аномальних результатів слід розглянути питання щодо припинення лікування левофлоксацином.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність досліджень і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, лікарський засіб протипоказаний у період вагітності та годування груддю. Якщо під час застосування лікарського засобу настала вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Левофлоксацин не зумовлював порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

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

При застосуванні лікарського засобу слід утримуватися від керування транспортом і від

потенційно небезпечних видів діяльності, що потребують підвищеної уваги та швидкості реакції, через можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи (запаморочення, залякнення, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, рухові розлади, в тому числі під час ходьби).

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням необхідно провести тест на чутливість.

Розчин слід використати протягом 3 годин після перфорації флакона.

Лікарський засіб застосовують внутрішньовенно 1-2 рази на добу.

Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Стосовно дозування слід дотримуватися таких рекомендацій для пацієнтів із нормальною функцією нирок (див. таблиця 3), у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв.

Таблиця 3

Показання	Добова доза, (мг)	Кількість введень на добу	Загальна тривалість лікування ¹
Негоспітальна пневмонія	500	1–2 рази	7–14 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1 раз	7–14 днів
Гострий пієлонефрит	500	1 раз	7–10 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500	1–2 рази	7–14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500	1 раз	8 тижнів

¹ Тривалість лікування включає як внутрішньовенну, так і пероральну терапію. Час переходу від початкового внутрішньовенного введення левофлоксацину до перорального застосування з тим самим дозуванням залежить від стану пацієнта, але зазвичай перехід можливий через 2–4 дні після початку лікування.

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, для хворих із ослабленою функцією нирок дозу слід зменшити.

Дозування для пацієнтів із порушеною функцією нирок (див. таблиця 4), у яких кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв.

Таблиця 4

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

¹ Після гемодіалізу або неперервного амбулаторного перитонеального діалізу (НАПД) додаткові дози не потрібні.

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

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

Лікарський засіб вводити повільно внутрішньовенно шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення повинна бути не менше 30 хвилин для дози 250 мг або не менше 60 хвилин для дози 500 мг.

Відповідно до стану пацієнта, через кілька днів можливий перехід від внутрішньовенного введення до перорального прийому левофлоксацину з тим самим дозуванням.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, рекомендується продовжувати лікування левофлоксацином принаймні протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Змішування з розчинами для інфузій.

Лікарський засіб сумісний із такими розчинами для інфузій:

0,9 % розчин хлориду натрію, 5 % моногідрат глюкози, 2,5 % декстроза у розчині Рінгера, багатоконпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти).

Спосіб застосування

Не вставляти голку(-у) у не передбачені для цього місця полімерного флакона, а тільки у стерильні порти!

Для проведення інфузійного лікування потрібно дотримуватись такого алгоритму:

1. Зняти захисну пластикову кришку із контролем першого відкриття (якщо така наявна).
2. Зірвати захисний(-і) клапан(-и) № 1, як показано на рис. 1 та рис.2 (виробник може використовувати різні типи та матеріали для захисних клапанів).
3. Зняти ковпачок із голки та вставити у будь-який зі спеціальних портів № 2 флакона з інфузійним лікарським засобом (див. рис. 1 та рис. 2).
4. Інший стерильний порт може використовуватись для введення в інфузійний флакон інших лікарських засобів (№ 4, див. рис. 3), або, у разі недостатньої швидкості потоку для голки-повітровода (№ 4, див. рис. 3).
5. Підвісити флакон із розчином, використовуючи спеціальне кільце № 3, розташоване на дні флакона (див. рис. 3).



Діти.

Лікарський засіб протипоказаний для застосування дітям, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Симптоми: запаморочення, порушення/сплутаність свідомості, судомні напади, міоклонус, галюцинації, тремор, подовження інтервалу QT чи посилення проявів інших побічних реакцій.

Лікування – симптоматичне, відповідно до клінічних проявів. У разі передозування необхідно проводити ретельний нагляд за пацієнтом, включаючи ЕКГ. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або НАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Немає жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Всі побічні реакції приведено за системами органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

*З боку органів зору**: рідко – порушення зору, таке як затуманений зір; частота невідома – тимчасова втрата зору, увеїт.

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – задишка; частота невідома – бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, блювання, нудота; нечасто – біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор; частота невідома – діарея геморагічна, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт; панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: часто – підвищення показників печінкових ензимів (аланінамінотрансфераза (АЛТ) / аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза, гамма-глутамінтранспептидаза (ГГТП)); нечасто – підвищення білірубіну в крові; частота невідома – жовтяниця та тяжкі ураження печінки, включаючи випадки розвитку гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями, гепатит.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – підвищені показники креатиніну в сироватці крові; рідко – гостра ниркова недостатність (наприклад, унаслідок інтерстиціального нефриту).

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

З боку обміну речовин, метаболізму: нечасто – анорексія; рідко – гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на діабет, гіпоглікемічна кома; частота невідома – гіперглікемія. Ознаками гіпоглікемії можуть бути підвищений апетит, нервовість, підвищене потовиділення, тремтіння кінцівок.

З боку нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість, тремор, дисгевзія; рідко – судоми, парестезії; частота невідома – периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія, порушення тактильних відчуттів, паросмія, включаючи аносмію, дискінезія, екстрапірамідні розлади, інші порушення координації рухів, зокрема при ходьбі, залякання, агеvзія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

З боку психіки:* часто – безсоння; нечасто – тривожність, сплутаність свідомості, дратівливість, неспокій; рідко – психотичні розлади (зокрема галюцинації, параноя), депресія, ажитація, патологічні сновидіння, нічні жахи, стан страху; частота невідома – психотичні розлади зі самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій, манія (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку серцево-судинної системи**:* часто – флєбіт; рідко – тахікардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпотензія; частота невідома – шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця; шлуночкова аритмія та аритмія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, колапс, васкуліт.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, еозинофілія; рідко – нейтропенія, тромбоцитопенія, яка спричиняє підвищену схильність до крововиливів або кровотеч; частота невідома – недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію.

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк; частота невідома – анафілактичний шок, анафілактоїдний шок. Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після застосування першої дози.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз; рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), локальні медикаментозні висипання; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання (реакції фоточутливості), лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри. Іноді можуть виникати шкірно-слизові реакції навіть після прийому першої дози.

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

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини**: нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (тендиніт, наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію; частота невідома – рабдоміоліз, розрив сухожилля, зв'язок та м'язів, артрит.

*Загальні розлади та реакції у місці введення**: часто – реакція у місці введення, включаючи почервоніння, біль; нечасто – астенія, загальна слабкість; рідко – підвищення температури тіла; частота невідома – біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках), як і при застосуванні інших фторхінолонів, можливі напади порфірії у пацієнтів із порфірією.

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються із застосуванням фторхінолонів, є такі:

- екстрапірамідні симптоми та інші порушення координації рухів;
- гіперсенситивний васкуліт;
- напади порфірії у пацієнтів із порфірією.

* У рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявності факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму та органи чуття (такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатія, пов'язана з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху).

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Розчин не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад, із гідрокарбонатом натрію), з іншими лікарськими засобами, крім тих, що вказані в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.