

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФТОР
(LEVOFTOR)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрат, що еквівалентно левофлоксацину 5 мг;
допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: Прозорий розчин, зелено-жовтого кольору, практично вільний від часток.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. 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 з ДНК-гірази та топоізомерази IV. Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*.

In vitro існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.
Межові значення. Рекомендовані Європейським комітетом із тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від організмів проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливих від резистентних організмів, представлені в Таблиці 1 тестування МІК (мг/л). Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину:

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>H. influenzae</i> ^{2, 3}	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>M. 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 не існує доказів того, що така резистентність має клінічне значення при інфекціях дихальних шляхів, спричинених *H. influenzae*.

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

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

Антибактеріальний спектр.

Поширеність резистентності для вибраних 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:

*Burkholderia cepacia***, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus para-influenzae**, *Klebsiella oxytoca*, *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*. Вуди, набула (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 agglomerans*, *Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii**, *Proteus mirabilis**, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa**, *Serratia marcescens**.

Анаеробні бактерії:

Bacteroides fragilis, *Bacteroides ovatus***, *Bacteroides thetaiotamicron***, *Bacteroides vulgatus***, *Clostridium difficile***.

Природно резистентні штами:

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecium*.

*Клінічна ефективність була продемонстрована для чутливих ізолятів у затверджених клінічних показаннях.

**Природна помірна чутливість.

Інші дані:

Госпітальні інфекції, викликані *Pseudomonas aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування. Після внутрішньовенного введення лікарський засіб накопичується у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті тканини легенів (концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові), у сечі. У спинномозкову рідину левофлоксацин потрапляє погано.

Розподіл.

Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумуляційний ефект від багаторазового застосування левофлоксацину у дозі 500 мг 1 раз на добу практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумуляційний ефект після застосування доз по 500 мг 2 рази на добу. Стабільний стан досягається протягом 3 днів.

Проникнення у тканини та рідини організму.

Проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів.

Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті легенів після застосування 500 мг перорально становила 8,3 та 10,8 мкг/мл відповідно. Ці показники досягалися протягом 1 години після прийому лікарського засобу.

Проникнення у тканини легенів.

Максимальна концентрація левофлоксацину у тканинах легенів після застосування 500 мг перорально становила приблизно 11,3 мкг/г та досягалася через 4–6 годин після застосування лікарського засобу. Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

Проникнення у вміст пухирів (шкіра).

Максимальна концентрація левофлоксацину (4,0–6,7 мкг/мл) у вмісті пухира досягалася через 2–4 години після введення лікарського засобу протягом 3 днів застосування у дозах 500 мг 1 або 2 рази на добу відповідно.

Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину.

Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Проникнення у тканини простати.

Після застосування 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати досягали 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г та 2 мкг/г відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середній коефіцієнт концентрації простата/плазма становив 1,84. *Концентрація у сечі.*

Середня концентрація у сечі через 8–12 годин після одноразового прийому перорально дози 150 мг, 300 мг та 500 мг левофлоксацину становила 44 мг/л, 91 мг/л та 200 мг/л відповідно.

Біотрансформація.

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

Виведення.

Після перорального та внутрішньовенного застосування левофлоксацин виводиться з плазми крові 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, що свідчить про те, що ці шляхи введення є взаємозамінними.

Лінійність.

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні 50–600 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а період напіввиведення збільшується, 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 (години)	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. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності у фармакокінетиці є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Левовитор, розчин для інфузій, призначений для лікування таких інфекційних захворювань у дорослих:

- 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 вищевказаних інфекційних захворювань левофлоксацин слід призначати лише у випадках недостатньої ефективності інших антибактеріальних лікарських засобів, які переважно застосовують для початкового лікування даних інфекцій.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, до інших хінолонів або 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 або подібні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, НПЗП 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 при наявності пробенециду на 34 %, а циметидину – на 24 %. Через це обидва препарати здатні блокувати канальцеву екскрецію левофлоксацину. Їх слід з обережністю застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю.

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 (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення).

Можлива виражена кровотеча. Зважаючи на це, у пацієнтів, які одержують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції. *Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.*

Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що подовжують інтервал QT (зокрема антиаритмічні засоби класів ІА і ІІІ, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби). *Теофілін.*

Левофлоксацин не впливає на фармакокінетику теофіліну, який переважно метаболізується з допомогою CYP1A2, тому можна вважати, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Глюокортикоїди.

При одночасному застосуванні з глюокортикоїдами підвищується ризик розвитку розриву сухожилля.

Інше.

Не спостерігалось ніякого клінічно значущого впливу на фармакокінетику левофлоксацину при його застосуванні разом з такими лікарськими засобами: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин. Не рекомендується застосування левофлоксацину одночасно з алкоголем.

Особливості застосування.

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

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції. У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику повідомляли про тривалі (протягом місяців або років) інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька відразу, системи організму (опорно-рухову, нервову, психіку та органи чуття). Застосування лікарського засобу слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря.

Хворим із вираженими порушеннями функції 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 потрібно утримуватися від вживання алкоголю. При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненому пневмококами, левофлоксацин може не виявляти оптимального терапевтичного ефекту. Госпітальні інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

Тривалість введення. Рекомендована тривалість введення лікарського засобу становить щонайменше 60 хвилин для 500 мг розчину для інфузій. Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузії можуть відзначатися тахікардія та тимчасове підвищення артеріального тиску. У рідкісних випадках може спостерігатися раптове зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину спостерігається виражене зниження артеріального тиску, введення лікарського засобу слід негайно припинити. *Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана* Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції (розшарування) аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов:

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або судинний синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, артеріїт Такаюсу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит, відомий атеросклероз) або

додатково:

- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або
- додатково:

§ при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит). Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю в грудях або у спині пацієнтам слід порадити негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги. Пацієнтам потрібно рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

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

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.

Тендиніт і розрив сухожилля. Тендиніт і розриви сухожилля (не обмежуючись ахіловим сухожиллям), іноді двобічні, можуть виникнути вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією цілісних органів та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування лікарського засобу з кортикостероїдами. При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування необхідно припинити, а також розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену(і) кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, забезпечивши іммобілізацію). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

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, викликаной *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. При підозрі на псевдомембранозний коліт левофлоксацин слід негайно відмінити та одразу розпочати відповідне лікування (наприклад, ванкомицином). Лікарські засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

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 з надзвичайною обережністю застосовувати пацієнтам, схильним до судом, наприклад пацієнтам з ураженням центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього лікарськими засобами або лікарськими засобами, які підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Пацієнти з латентною або розвинутою недостатністю активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази мають схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолоновими антибактеріальними лікарськими засобами, тому таким пацієнтам слід з обережністю застосовувати левофлоксацин через можливість виникнення гемолізу.

Ниркова недостатність. Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, для пацієнтів з нирковою недостатністю потрібна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Тяжкі бульозні реакції. Повідомляли про розвиток виражених шкірних побічних реакцій (SCAR), включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN), також відомий як синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона (SJS), та реакцій на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок. Пацієнтів слід попередити про ознаки й симптоми виражених шкірних реакцій та здійснювати ретельний нагляд. Якщо такі ознаки та симптоми з'являються, необхідно негайно припинити застосування левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція, як SJS, TEN або DRESS при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта ні в якому разі не можна розпочинати повторно. Пацієнтам слід порадити негайно звернутися до лікаря перед продовженням лікування у разі появи реакцій на шкірі та/або слизових оболонках.

Зміна рівня глюкози у крові. При застосуванні хінолонів, особливо пацієнтам із цукровим діабетом, які одночасно приймали пероральні гіпоглікемічні засоби (зокрема глібенкламід) або інсулін, повідомлялося про зміни рівня глюкози у крові (гіперглікемія і гіпоглікемія).

Спостерігалися випадки гіпоглікемічної коми. Пацієнтам із цукровим діабетом необхідно проводити контроль рівня 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 К, потрібно контролювати показники згортання крові при одночасному прийомі левофлоксацину та антагоністів вітаміну К (варфарин) через потенційний ризик збільшення показників згортання крові (протромбіновий час/МНВ) та/або кровотечі.

Психотичні реакції. Зафіксовано виникнення психотичних реакцій у пацієнтів, які отримували хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину. У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, застосування левофлоксацину слід припинити та вдатися 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 (у тому числі антиаритмічних засобів класів IA і III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотичних лікарських засобів);
- порушення балансу електролітів (зокрема гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

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

Периферична нейропатія. У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводили до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно поінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану.

Гепатобіліарні розлади. При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про випадки некрозу печінки, аж до печінкової недостатності, що загрожувала життю, 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, жовтяниця, темна сеча, свербіж або біль у ділянці живота.

Загострення міастенії гравіс. Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із міастенією гравіс. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційний період повідомляли про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання, у пацієнтів із міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із міастенією гравіс в анамнезі.

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

Порушення з боку крові.

Під час лікування левофлоксацином може розвинутиися 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.

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 застосувати належні заходи. *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.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність досліджень і можливе ушкодження хіолонами 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 потрібно повідомити лікаря.

Левофлоксацин не зумовлював порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

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

Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, зумовлювати підвищений ризик у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автотранспортом або іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до лікарського засобу можливого збудника.

Лікарський засіб слід вводити повільно внутрішньовенно 1–2 рази на добу шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення 1 флакона левофлоксацину (100 мл розчину для внутрішньовенного введення із 500 мг левофлоксацину) повинна становити не менше 60 хвилин.

Змішування з розчинами для інфузій.

Лікарський засіб сумісний з 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). Розчин слід використати протягом 3 годин після перфорації флакона. Лікування левофлоксацином після початкового застосування його внутрішньовенної форми може бути завершено застосуванням пероральної форми за умови прийнятності такого лікування для конкретного пацієнта.

Враховуючи біоеквівалентність парентеральних і пероральних лікарських форм, можна застосовувати однакову їх дозу. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, рекомендується продовжувати прийом лікарського засобу принаймні протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників. Дозування для дорослих пацієнтів із нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв, наведено у таблиці 3.

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

¹Тривалість лікування включає внутрішньовенний та пероральний прийом. Час переходу від внутрішньовенного застосування до перорального прийому залежить від клінічної картини, але зазвичай триває від 2 до 4 днів.

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

Дозування для дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок, у яких кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв, наведено у таблиці 4.

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 години

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

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Якщо функції нирок не порушені, немає потреби у корекції дози.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми: запаморочення, порушення/сплутаність свідомості, судомні напади, міоклонус, тремор, подовження інтервалу QT.

Лікування. У разі передозування необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ. Лікування симптоматичне. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та НАПД, не є ефективним для видалення левофлоксацину з організму. Специфічних антидотів не існує.

Побічні реакції.

Побічні реакції вказані за системами органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена на підставі наявних даних).

У кожній групі побічні реакції подано у порядку зменшення їхньої тяжкості.

*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 (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, 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; частота невідома – гостра ниркова недостатність (наприклад, унаслідок інтерстиціального нефриту).

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

З боку ендокринної системи: рідко – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПАДГ).

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

*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 – манія, психотичні розлади зі самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну

спрямованість мислення або дій.

*З боку серцево-судинної системи***: рідко – тахікардія, відчуття серцебиття; 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 ЕКГ, артеріальна гіпотензія, колапс, васкуліт, флебіт. Аневризма, дисекція аорти, регургітація/недостатність будь-якого з клапанів серця. *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 – ангіоневротичний набряк, реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілактоїдний шок (анафілактичні та анафілактоїдні реакції іноді можуть виникати навіть після застосування першої дози).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, почервоніння шкіри, гіпергідроз; рідко – реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), стійка медикаментозна еритема; частота невідома – гіперпігментація шкіри, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, реакції фоточутливості, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання, лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит.

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

Інфекції та інвазії: нечасто – грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, резистентність патогенних мікроорганізмів.

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

* Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають кілька, іноді множинні, класи систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, у деяких випадках повідомлялося про невропатію, пов'язану з парестезією, депресією, втому, порушенням пам'яті, порушеннями сну та порушеннями слуху, зору, смаку та запаху), що пов'язані із застосуванням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від раніше існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»); також повідомляли про тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгію та порушення концентрації уваги як потенційні аспекти тривалих та інвалідизуючих

побічних реакцій, індукованих фторхінолонами, що можуть призводити до втрати працездатності.

****** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та 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.

Після розкриття флакона зберігати при кімнатній температурі 3 дні. Після перфорації гумової пробки: використовувати негайного (не пізніше 3 годин).

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Розчин не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад, із гідрокарбонатом натрію). Розчин можна змішувати лише з лікарськими засобами, переліченими в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ВЕМ Ілач Сан. ве Тік. А.С.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Черкезкой Органайз Санай Бьолгезі, Караагач Махалесі, Фатіх Бульварі № 38 Капаклі /
Текірдак / Туреччина.