ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФТОР

(LEVOFTOR)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

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 для системного застосування. 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.
Механізм дії

Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах gyr-A.

In vitro існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.
Відношення PK/PD

Ступінь бактерицидної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації в сироватці (C_{max}) або площі під кривою (AUC) та мінімальної інгібуючої концентрації (MIC).

Механізм резистентності

Резистентність до левофлоксацину набувається в результаті поетапного процесу мутацій у місцях-мішенях обох топоізомераз типу II, ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як бар'єри проникності (поширені у *Pseudomonas aeruginosa*) та механізми виведення, також можуть впливати на чутливість до левофлоксацину. Спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.
Завдяки механізму дії, як правило, не спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Межові значення

Рекомендовані Європейським комітетом із тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення MIK для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від організмів проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливі від резистентних, представлені в таблиці 1 тестування MIK (мг/л).

Клінічні межові значення MIK EUCAST для левофлоксацину:

Таблиця 1

Патогени	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriacae	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Pseudomonas spp.	≤0,001 мг/л	>1 мг/л
Acinetobacter spp.	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Staphylococcus aureus *Coagulase-negative staphylococci*	≤0,001 мг/л	>1 мг/л
Enterococcus spp.[1]	≤4 мг/л	>4 мг/л
S. pneumoniae[1]	≤0,001 мг/л	>2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤0,001 мг/л	>2 мг/л
H. influenzae[2, 3]	≤0,06 мг/л	>0,06 мг/л
M. catarrhalis[3]	≤0,125 мг/л	>0,125 мг/л
Helicobacter pylori	≤1 мг/л	>1 мг/л
Aerococcus sanguinicola and urinae[2]	≤2 мг/л	>2 мг/л
Aeromonas spp.	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
PK-PD (Non-species related) breakpoints	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами[4]	≤0,5 мг/л	>1 мг/л

[1] Тільки нескладні інфекції сечовивідних шляхів.

[2] Чутливість можна визначити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності може варіюватися залежно від географічного положення та часу для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності слід звернутися за консультацією до фахівця, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що ефективність препарату, принаймні для

деяких типів інфекцій, є сумнівною.

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 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.

Види, набута (вторинна) резистентність яких може становити проблему:

Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecalis,

Staphylococcus aureus метицилінрезистентний[#],

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.

Природно резистентні штами:

Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecium.

Метицилінрезистентний *S. aureus*, найімовірніше, має супутню резистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика

Абсорбція

Левофлоксацин, що вводиться перорально, швидко і майже повністю абсорбується, а пікова концентрація в плазмі досягається протягом 1–2 годин. Абсолютна біодоступність становить

99–100 %. Їжа має незначний вплив на абсорбцію левофлоксацину. Стабільний стан досягається протягом 48 годин після прийому дози 500 мг 1 або 2 рази на добу.

Розподіл

Приблизно 30−40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумуляційний ефект від багаторазового застосування левофлоксацину в 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.

Проникнення у тканини та рідини організму

Доведено, що левофлоксацин проникає в слизову оболонку бронхів, епітеліальну рідину, альвеолярні макрофаги, тканину легенів, шкіру (рідину пухирів), тканину простати та сечу. Однак левофлоксацин погано проникає в спинномозкову рідину.

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). Середній видимий загальний кліренс левофлоксацину після одноразового прийому 500 мг становив 175 /- 29,2 мл/хв. 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 в діапазоні 50−1000 мг.

Особливі групи пацієнтів:

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

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового перорального прийому 500 мг

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

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

− гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;

− хронічний бактеріальний простатит;

− легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування.

Стосовно наведених нижче інфекційних захворювань левофлоксацин слід призначати лише у випадках недостатньої ефективності інших антибактеріальних лікарських засобів, які переважно застосовують для початкового лікування таких інфекцій:

− негоспітальна пневмонія;

− ускладнені інфекції шкіри та м’яких тканин.

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

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

У клінічному дослідженні не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. 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. Однак при дозах, що тестувалися в дослідженні, статистично значущі кінетичні відмінності навряд чи мають клінічне значення. Їх слід з обережністю застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інша важлива інформація

Клінічні фармакологічні дослідження показали, що фармакокінетика левофлоксацину не змінювалася в клінічно значущій мірі при одночасному застосуванні левофлоксацину з такими лікарськими засобами, як карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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 IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування»).

Інша важлива інформація

У дослідженні фармакокінетичної взаємодії левофлоксацин не впливав на фармакокінетику теофіліну (який є субстратом для CYP1A2), що вказує на те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Особливості застосування

Слід уникати застосування лікарського засобу пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином потрібно починати тільки за відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризику (див. також розділ «Протипоказання»).

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*, 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 та потенційно необоротні 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 необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні системи організму, а іноді відразу на декілька систем 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 звернутися за консультацією до лікаря.
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.

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) потрібно 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, викликаної *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт (CDAD). CDAD може варіюватися за тяжкістю від легкої до загрозливої для життя форми, найтяжчою з яких є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких під час або після лікування левофлоксацином розвивається серйозна діарея. При підозрі на псевдомембранозний коліт левофлоксацин слід негайно відмінити та одразу розпочати відповідне лікування (наприклад, ванкоміцином). Лікарські засоби, що пригнічують моторику кишечнику, 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 ЦНС, 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 шкірні (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), а також гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), 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, DRESS або AGEP 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 (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування левофлоксацином слід негайно припинити, якщо пацієнт повідомляє про порушення рівня глюкози в крові, і розглянути можливість застосування альтернативної антибактеріальної терапії, що не містить фторхінолонів.

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.

Пацієнти, які застосовують антагоністи вітаміну К

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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 (див. розділ «Побічні реакції»). 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. Слід розглянути можливість застосування альтернативної антибактеріальної терапії, що не містить фторхінолонів, та вжити відповідних заходів. Рекомендується обережність при

застосуванні левофлоксацину пацієнтам із психотичними розладами, у тому числі 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, цій групі пацієнтів слід з обережністю (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози» [«Пацієнти літнього віку»], «Побічні реакції» та «Передозування»).

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 (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

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 належних заходів.

Вплив на лабораторні дослідження

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

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

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. Повідомлялося 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 пацієнтам 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 Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, артеріальна 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);

· 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 чи нижніх кінцівок.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, які відчувають

нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, повинні негайно звернутися до лікаря. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити, у разі підтвердження діагнозу прийом левофлоксацину не слід поновлювати. Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутися 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 потрібно розглянути питання щодо припинення лікування левофлоксацином.
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

Вагітність

Дані щодо застосування левофлоксацину у вагітних жінок є обмеженими. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив щодо репродуктивної токсичності. Однак за відсутності даних щодо застосування у людей та з огляду на те, що експериментальні дані вказують на ризик пошкодження фторхінолонами хрящів, що несуть навантаження, у зростаючого організму, левофлоксацин не слід застосовувати вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Немає достатньої інформації про екскрецію його в грудне молоко людини, проте інші фторхінолони екскретуються в грудне молоко. За відсутності даних щодо застосування у людей та з огляду на те, що експериментальні дані вказують на ризик пошкодження фторхінолонами хрящів, що несуть навантаження, у зростаючого організму, левофлоксацин не можна застосовувати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність.

Левофлоксацин не спричиняв порушення фертильності або репродуктивної функції у щурів.

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.

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

[1] Тривалість 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.

Особливі групи пацієнтів

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.

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, багатокомпонентні 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 завершене 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.

Діти

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

Передозування

Симптоми

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними з використанням надтерапевтичних доз, найважливішими ознаками, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацином, є симптоми з боку ЦНС, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, подовження інтервалу QT. Під час постмаркетингових досліджень спостерігали такі побічні дії з боку ЦНС: сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації та тремор. *Лікування*

У разі передозування слід проводити симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ через можливість подовження інтервалу QT. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та НАПД, не є ефективним для видалення левофлоксацину з організму. Специфічних антидотів не існує.

Побічні реакції

Наведена нижче інформація базується на даних клінічних досліджень, проведених на понад 8300 пацієнтах, та на досвіді післяреєстраційного застосування.

Частота в цій таблиці визначається за такою шкалою: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, ≤1/100), рідко (≥1/10000, ≤1/1000), дуже рідко (≤1/10000), частота невідома (не може бути оцінена на підставі наявних даних).

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

Таблиця побічних реакцій

Клас органів системи	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
Інфекції та інвазії		Грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, резистент-ність патогенних мікроорга-нізмів		
З боку крові та лімфатичної системи		Лейкопенія, еозинофілія	Нейтропенія, тромбоцитопенія або кровотеча	Недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію
З боку імунної системи			Ангіоневротич-ний набряк, реакції підвищеної чутливості	Анафілактичний шок[1], анафілактоїдний шок[1]
З боку ендокринної системи			Синдром порушення секреції антидіуретично-го гормону (СПАДГ)	
З боку обміну речовин, метаболізму		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на діабет; гіпоглікемічна кома	Гіперглікемія
*З боку психіки**	Безсоння	Тривожність, сплутаність свідомості, дратівли-вість, неспокій	Психотичні розлади (зокрема галюцинації, параноя), депресія, ажитація, патологічні сновидіння, нічні жахи, стан страху, делірій	Манія, психотичні розлади зі самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій, панічна атака

*З боку нервової системи**	Головний біль, запаморочення	Сонливість, тремор, дисгевзія	Судоми, парестезії, погіршення пам’яті	Периферична сенсорна нейропатія, периферична сенсорна моторна нейропатія, паросмія (в тому числі аносмія), дискінезія, екстрапірамідальні розлади, агевзія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус, невралгія
*З боку органів зору**			Порушення зору, таке як затуманений зір	Тимчасова втрата зору, увеїт
*З боку органів слуху та вестибулярно-го апарату**		Вертиго	Шум у вухах	Порушення слуху, втрата слуху
*З боку серцево-судинної системи***	Флебіт (застосовується тільки до внутрішньовен-ної)		Тахікардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпотензія	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
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння		Задишка		Бронхоспазм, алергічний пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, блювання, нудота	Біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор		Діарея геморагічна, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт; панкреатит
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП)	Підвищення білірубіну в крові		Жовтяниця та тяжкі ураження печінки, включаючи випадки розвитку гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини[2]		Висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз	Реакція на лікарський засіб, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS), стійка медикаментозна еритема	Гіперпігментація шкіри, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса –Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, реакції фоточутливості, лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP)
*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини**		Артралгія, міалгія	Ураження сухожиль, у тому числі тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію гравіс	Рабдоміоліз, розрив сухожилля, зв'язок, м'язів, артрит
З боку нирок та сечовидільної системи		Підвищені показники креатиніну в сироватці крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад, унаслідок інтерстиціального нефриту)	
*Загальні розлади та реакції у місці введення**	Реакція у місці введення, включаючи почервоніння та біль	Астенія	Підвищення температури тіла	Загальна слабкість, біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках

[1] Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

[2] Реакції слизових оболонок можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

Опис окремих побічних реакцій

До інших побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням фторхінолонів, належать напади порфірії у хворих на порфірію.

* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявних факторів ризику, виникали тривалі (протягом 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, невропатії, пов'язані з парестезією та невралгією, втома, психіатричні симптоми (включаючи розлади сну, тривогу, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки), порушення пам'яті та

концентрації уваги, а також порушення слуху, зору, смаку та нюху) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Термін придатності. 3 роки.

Після розкриття флакона зберігати при кімнатній температурі 3 дні. Після перфорації гумової пробки: використовувати негайно (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

BEM 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.