

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОКСАЦИН-НОВОФАРМ

(levofloxacin-NOVOFARM)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацину гемігідрат;

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

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин зеленувато-жовтого кольору. Теоретична осмолярність — 302 мосмоль/л.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин — це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S(-)-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

Механізм дії

Левофлоксацин як антибактеріальний лікарський засіб із групи фторхінолонів діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові ($C_{\max}$) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) і

мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК).

Механізм резистентності

Стійкість до левофлоксацину розвивається у вигляді ступеневої мутації сайту-мішені в обох типів топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як проникність (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*) і механізми відтоку, також можуть впливати на чутливість до левофлоксацину.

Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином і іншими фторхінолонами. Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином і іншими класами антибактеріальних засобів.

Контрольні точки

Рекомендовані Європейським комітетом із тестування антимікробної чутливості (EUCAST) граничні значення МІК левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від організмів проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливі — від резистентних організмів, представлені у таблиці 1 тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

Клінічні граничні значення МІК левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01)

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i> <i>Coagulase-negative staphylococci</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola and urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Фармакокінетичні-фармакодинамічні граничні значення (не пов'язані з видами)	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹ Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

² Сприйнятливості залежить від чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності окремих видів може варіювати географічно та з часом — бажано отримати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що корисність агента щонайменше при деяких типах інфекцій є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, груп 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*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Види, які можуть набувати резистентності

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний*, коагулазонегативний *Staphylococcus spp.*

Аеробні грамнегативні бактерії

Acinetobacter baumannii, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *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 *Staphylococcus aureus*, імовірно, має корезистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому $C_{\max}$ концентрації у плазмі крові досягається протягом 1–2 годин. 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 близько 100 л після одноразового і повторного введення дози 500 мг, що вказує на його широке розповсюдження у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Левофлоксацин має здатність проникати до слизової оболонки бронхів, рідини епітеліальної вистилки, альвеолярних макрофагів, тканин легенів, шкіри (вмісту пухирів), тканин передміхурової залози та сечі. Однак левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація

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

Виведення

Після перорального та внутрішньовенного застосування левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється зазвичай 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 перорального і внутрішньовенного застосування, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів.

Лінійність

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні доз від 50 до 1000 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 наведеної нижче таблиці 2.

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-40	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 і пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

Статеві відмінності

Окремий аналіз щодо пацієнтів жіночої і чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Не існує доказів того, що ці статеві відмінності є клінічно значущими.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не містять інформації про особливу небезпеку для людини (на основі досліджень токсичності при одноразовому введенні, токсичності при повторних введеннях, досліджень канцерогенності, репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства).

Левофлоксацин не зумовлював порушень фертильності чи репродуктивної функції у щурів, і єдиним проявом репродуктивної токсичності для матері була затримка розвитку плода.

Левофлоксацин не індукував генні мутації в бактеріях або клітинах ссавців, хоча *in vitro* спостерігалися хромосомні аберації в клітинах легень китайського хом'яка. Ці ефекти пов'язані з інгібуванням топоізомерази II. Тести *in vivo* (мікронуклеус, сестринський хроматидний обмін, позаплановий синтез ДНК, домінантні летальні тести) не виявляли генотоксичного потенціалу.

Левофлоксацин виявив фототоксичну активність лише у дуже високих дозах у дослідженнях на мишах. Левофлоксацин не виявив генотоксичного потенціалу в аналізі на фотомутагенність і зменшував розвиток пухлини у дослідженні на фотокарциногенність.

Як і інші фторхінолони, левофлоксацин продемонстрував вплив на хрящі (утворення везикул і порожнини) у щурів і собак. Ці ефекти були більш вираженими у молодих тварин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин (для вищезгаданих інфекцій лікарський засіб слід застосовувати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендовані для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним або неможливим);
- ускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі пієлонефрит);
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: профілактика після контактів та лікування.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних

препаратів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- епілепсія;
- ушкодження сухожиль, пов'язане із застосуванням фторхінолонів;
- дитячий вік (до 18 років);
- вагітність та період годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Лікарський засіб слід використати негайно (протягом 3 годин) після перфорації гумової пробки, щоб запобігти бактеріальному зараженню. Під час проведення інфузії захист від світла не потрібен. Лікарський засіб призначений тільки для одноразового використання. Залишок лікарського засобу не використовувати.

Перед використанням розчин необхідно оглянути. Використовувати слід тільки прозорий зеленувато-жовтий розчин, вільний від часток.

Як і всі інші лікарські засоби, невикористаний розчин слід утилізувати відповідно до місцевих правил.

Змішування з іншими розчинами для інфузій:

Левофлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

- 0,9 % розчином хлориду натрію;
- 5 % розчином глюкози для ін'єкцій;
- 2,5 % розчином глюкози у розчині Рінгера;
- комбінованими розчинами для парентерального харчування (амінокислоти, глюкоза, електроліти).

Щодо несумісності див. розділ «Несумісність».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном та нестероїдними протизапальними препаратами, а також іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину у присутності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 %, пробенециду — на 34 %, оскільки обидва лікарські засоби здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, малоймовірно, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значимість. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інша інформація

На фармакокінетику левофлоксацину при одночасному з ним застосуванні не чинять ніякого клінічно значущого впливу такі лікарські засоби: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

Циклоспорин

Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при одночасному прийомі з левофлоксаціном.

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, з варфарином) зафіксовано підвищення результатів коагуляційних тестів (протромбіновий час / міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди й антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT»).

Інша значуща інформація

Не відзначається впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є субстратом ферменту CYP1A2) — це свідчить про 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. Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки за відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризиків.

*Метицилінрезистентний *S. aureus**

Для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим або підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

Резистентність до фторхінолонів у *E. coli* (найчастішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів) варіює у різних країнах. При призначенні фторхінолонів слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Легенева форма сибірської виразки: застосування препарату для лікування людини базується на основі даних *in vitro* про сприйнятливості *Bacillus anthracis* та експериментальних даних про застосування препарату тваринам разом з обмеженими даними про його застосування для лікування людини. Лікарі повинні звернутися до національних та/або міжнародних узгоджених протоколів щодо лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку і наявності факторів ризику спостерігалися тривалі (протягом декількох місяців або років) інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні 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 звернутися за консультацією до лікаря.

Тривалість інфузії

Рекомендована тривалість інфузії — принаймні 30 хвилин для 250 мг або 60 хвилин для 500 мг розчину левофлоксацину для інфузій. Відомо, що під час інфузії офлоксацину може розвинутися тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. У рідкісних випадках може спостерігатися раптове зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час інфузії левофлоксацину (L-ізомеру офлоксацину) відбувається значне падіння артеріального тиску, введення лікарського засобу слід негайно припинити.

Тендиніт і розрив сухожилля

Тендиніт і розриви сухожилля (зокрема ахіллового сухожилля), іноді двобічні, можуть виникнути вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами. Повідомлялося виникнення вказаних ускладнень 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 трансплантованими органами та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування лікарського засобу з кортикостероїдами.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) застосування левофлоксацину слід припинити і розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену кінцівку 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 із нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не коригують відповідно до кліренсу креатиніну. Застосування левофлоксацину слід негайно припинити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжкого ступеня, стійка та/або з домішками крові, яка виникає під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування), може бути симптомом захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*. Найтяжчою формою даного захворювання є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). У зв'язку з цим лікарю слід враховувати можливість наявності захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*, якщо у пацієнта на тлі лікування левофлоксацином або після нього розвивається діарея тяжкого ступеня. При підозрі на захворювання, зумовлене *Clostridium difficile*, левофлоксацин слід негайно відмінити та у невідкладному порядку розпочати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечника, у цьому випадку протипоказані.

Пацієнти зі схильністю до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші хінолони, лікарський засіб слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, та при одночасному застосуванні з діючими речовинами, що знижують судомний поріг, наприклад із теофіліном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі виникнення судомного нападу (див. розділ «Побічні реакції») лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться в основному нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів із порушеною функцією нирок (нирковою недостатністю) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості

Левофлоксацин може спричинити серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок), в окремих випадках — після застосування першої ж дози лікарського засобу. При виникненні реакцій підвищеної чутливості

необхідно припинити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі бульозні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри, включаючи токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лаелла), синдром Стівенса — Джонсона та медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя (див. розділ «Побічні реакції»). При призначенні левофлоксацину пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій. У разі виникнення симптомів, що свідчать про такі реакції, слід негайно припинити застосовування левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо при застосуванні левофлоксацину у пацієнта виникли тяжкі шкірні побічні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона та медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), то такому пацієнту ні в якому разі не слід повторно призначати лікування левофлоксацином.

Зміна рівня глюкози в крові

Як і при застосуванні усіх хінолонів та фторхінолонів, при застосуванні левофлоксацину повідомлялося про випадки зміни рівня глюкози в крові, серед яких були випадки як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що спостерігалися зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом, які одночасно приймали пероральні гіпоглікемічні засоби (наприклад, глібенкламід) або інсулін. Відомо про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів із цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень цукру в крові (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування левофлоксацином слід негайно припинити, якщо повідомляється про відхилення рівня глюкози в крові, і розглянути альтернативну антибактеріальну терапію не фторхінолонами.

Профілактика фотосенсибілізації

Повідомлялося про випадки фотосенсибілізації на тлі застосування левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Для запобігання фотосенсибілізації рекомендовано, щоб пацієнти уникали впливу сильного сонячного випромінювання або опромінення штучними джерелами УФ-променів (наприклад, УФ-лампю, лампами солярію) під час лікування та протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К

Через можливе підвищення рівнів показників згортання крові (протромбіновий час / міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або збільшення частоти геморагічних ускладнень у пацієнтів, які отримують левофлоксацин у комбінації з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), при одночасному застосуванні цих засобів необхідно контролювати показники зсідання крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні

реакції»). Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- вроджений або набутий синдром подовження інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, що мають здатність подовжувати інтервал QT (таких як протиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);
- порушення балансу електролітів (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія) (див. розділи «Спосіб застосування та дози. Дозування для пацієнтів літнього віку», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно із обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп.

Периферична нейропатія

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

Гепатобіліарні порушення

При застосуванні левофлоксацину (переважно пацієнтам з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом) повідомлялося про випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота.

Загострення myasthenia gravis.

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з *myasthenia gravis*. У післяреєстраційному періоді у пацієнтів з *myasthenia gravis* із застосуванням фторхінолонів були асоційовані серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки та стани, що потребували заходів з підтримки дихання. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *myasthenia gravis* в анамнезі.

Порушення зору

Якщо при прийомі левофлоксацину виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Побічні реакції» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призводити до надмірного росту нечутливих (резистентних) до лікарського засобу мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Вплив на результати лабораторних досліджень

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати, отримані при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим спричиняти хибнонегативні результати при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Аневризма, дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик аневризми та дисекції 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»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтам із наявністю аневризми чи вродженої вади серцевих клапанів у сімейному анамнезі, або пацієнтам із встановленим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику, а саме:

§ фактори ризику як аневризми та дисекції аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;

§ фактори ризику аневризми та дисекції аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаюса або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;

§ фактори ризику регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

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

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід 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 чи нижніх кінцівок.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід проінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, у яких спостерігається нудота, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, повинні пройти негайне медичне обстеження. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити. У разі підтвердження гострого панкреатиту застосування левофлоксацину відновлювати не можна. При застосуванні левофлоксацину пацієнтам із панкреатитом в анамнезі слід бути обережними (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку крові

Під час застосування левофлоксацину може розвинутися недостатність кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо є підозра на розвиток таких порушень, необхідно контролювати показники крові та у разі відхилень від норми розглянути можливість припинення лікування левофлоксацином.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин

Лікарський засіб містить 15,8 ммоль (363 мг) натрію в 100 мл розчину, що потрібно враховувати, якщо пацієнт дотримується дієти з контрольованим споживанням солі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності або годування груддю лікарський засіб протипоказаний.

Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну функцію. Через відсутність досліджень з участю людей (а дані експериментів на тваринах вказують на ризик пошкодження фторхінолонами хрящової тканини навантажених суглобів у тварин, що ростуть) левофлоксацин не можна призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря. При необхідності застосування лікарського засобу годування груддю необхідно припинити.

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 та швидкість його реакції і, таким чином, зумовлювати підвищений ризик у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб вводять внутрішньовенно повільно 1 або 2 рази на добу. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до лікарського засобу можливого збудника. 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 використовувати однакову їх дозу.

Таблиця 3

Дозування для пацієнтів з *нормальною функцією нирок*,
у яких кліренс креатиніну — понад 50 мл/хв

Показання	Доза, мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування ¹
Негоспітальні пневмонії	500	1-2 рази	7-14 днів
Пієлонефрит	500	1 раз	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1 раз	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500	1-2 рази	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500	1 раз	8 тижнів

¹Відповідно до стану пацієнта через декілька днів можливий перехід від початкового внутрішньовенного введення до перорального прийому з тим самим дозуванням.

Таблиця 4

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

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

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

Дозування для пацієнтів із порушеною функцією печінки.

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

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози.

Спосіб застосування

Лікарський засіб призначений тільки для повільного внутрішньовенного введення; його призначають 1 або 2 рази на добу. Тривалість інфузії повинна становити не менше 30 хвилин для 250 мг або 60 хвилин для 500 мг розчину (див. розділ «Особливості застосування»).

Щодо несумісності див. розділ «Несумісність», про сумісність з іншими інфузійними розчинами — див. розділ «Особливі заходи безпеки».

Діти.

Левофлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років), оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Симптоми. Найважливіші передбачувані симптоми передозування левофлоксацину стосуються центральної нервової системи: сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, міоклонус, галюцинації, тремор, нудота, ерозія слизових оболонок, подовження QT-інтервалу.

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

Побічні реакції.

Нижче вказані побічні реакції за системами органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначені у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
-----------------	-------	---------	-------	------------------

Інфекції та інвазії		грибкові інфекції, включаючи інфекції, спричинені грибами роду <i>Candida</i> , резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку кровоносної та лімфатичної систем		лейкопенія, еозинофілія	тромбоцитопенія, нейтропенія	Недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію
З боку імунної системи			набряк Квінке, підвищена чутливість (див. розділ «Особливості застосування»)	анафілактичний шок ¹ , анафілактоїдний шок ¹ (див. розділ «Особливості застосування»)
Ендокринні порушення			Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПСАДГ)	
Порушення обміну речовин, метаболізму		анорексія	гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування»)	гіперглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку психіки*	безсоння	тривожність, сплутаність свідомості, нервозність	психотичні реакції (наприклад, з галюцинаціями, параноєю), депресія, ажитація, порушення сну, жахи	Манія, психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку нервової системи*	головний біль, запаморо-чення	сонливість, тремор, дисгевзія	судоми (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання»), парестезія, порушення пам'яті	Міоклонус, периферична сенсорна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), периферична сенсорна моторна нейропатія, паросмія, в тому числі аносмія, дискінезія, екстрапірамідальні розлади, агевзія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія
З боку органів зору*			порушення зору, такі як затуманений зір (див. розділ «Особливості застосування»)	транзиторна втрата зору, увеїт (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку органів слуху*		вертиго	шум у вухах	втрата слуху, погіршення слуху

З боку серцево-судинної системи **	флебіт		артеріальна гіпотензія, тахікардія, відчуття серцебиття	шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця, шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (спостерігається переважно у хворих із факторами ризику пролонгації інтервалу QT), подовження інтервалу QT, зареєстроване з допомогою ЕКГ
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		задишка		бронхоспазм, алергічний пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея, блювання, нудота	біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор		геморагічна діарея, яка рідко може бути ознакою ентероколіту, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансфераза-за/аспартат-амінотрансфераза, лужна фосфатаза, гамма-глутаміл-трансфераза)	підвищення рівня білірубіну в крові		жовтяниця і тяжкі ураження печінки, у тому числі випадки розвитку летальної гострої печінкової недостатності, в першу чергу у хворих із тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит
З боку шкіри та підшкірних тканин ²		висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз	медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), локалізований висип на шкірі, спричинений лікарськими засобами	токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, поліморфна еритема, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперпигментація шкіри
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*		артралгія, біль у м'язах	розлади сухожиль (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), включаючи тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів із міастенією	гострий некроз скелетних м'язів, розрив сухожиль (наприклад, ахіллового сухожилля) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит
З боку нирок та сечовидільної системи		підвищення рівня креатиніну в крові	гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	

Загальні розлади та реакції в місці введення*	Реакція в місці інфузії (біль, почервоніння)	астенія	гарячка	біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці, кінцівках)
---	--	---------	---------	---

¹Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після введення першої дози лікарського засобу.

²Реакції слизових оболонок можуть іноді виникати навіть після введення першої дози лікарського засобу.

* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявності факторів ризику спостерігалися тривалі (протягом декількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні системи організму (у тому числі 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 нюху) (див. розділ «Особливості застосування»); також повідомлялося про тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгію та порушення концентрації уваги як потенційні аспекти довготривалих та інвалідизуючих побічних реакцій, спричинених фторхінолонами.

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

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

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 їх 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.

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

Несумісність.

Лікарський засіб не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад, з гідрокарбонатом натрію), з іншими лікарськими засобами, крім зазначених у розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

По 100 мл у пляшці; по 1 пляшці у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю фірма “Новофарм-Біосинтез”.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 11700, Житомирська обл., Звягельський р-н, місто Звягель, вул. Житомирська, будинок 38.