

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЛЕВОМАК В/В**

**(LEVOMAK I/V)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* levofloxacin;

100 мл розчину містять левофлоксацину гемігідрату у перерахуванні на безводний

100 % левофлоксацин 500 мг;

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

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора рідина від жовтого до зеленувато-жовтого кольору.

### **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.

Механізм дії. Як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика / фармакодинаміка. Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові ( $C_{max}$ ) чи площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та мінімальної

інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК (МПК)).

### Механізм резистентності

Стійкість до левофлоксацину досягається шляхом поетапного процесу мутацій цільової ділянки в обох топоізомеразах II типу, в ДНК-гіразі та топоізомеразі IV. Інші механізми опору, такі як бар'єри проникнення (типові для *Pseudomonas aeruginosa*), і механізми відтоку також можуть впливати на чутливість до левофлоксацину.

Спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

### Межові значення

Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від організмів проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливі від резистентних організмів, зазначені у наведеній нижче таблиці тестування МІК (мг/л).

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01):

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriales</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 aureus</i> (коагулазонегативні стафілококи)	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>1</sup>	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C та 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</i> та <i>urinae</i> <sup>2</sup>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Фк/Фд (не пов'язані з видами) межові значення	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

<sup>1</sup>Лише неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

<sup>2</sup>Висновок про чутливість можна зробити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів; бажано отримувати локальну інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звертатися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що користь препарату, щонайменше для деяких типів інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії:

*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*,  
*Chlamidia trachomatis*,  
*Legionella pneumophila*,  
*Mycoplasma pneumoniae*,  
*Mycoplasma hominis*,  
*Ureaplasma urealyticum*.

Види, щодо яких набута резистентність може бути проблемою

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 *S. aureus* з великою вірогідністю може мати спільну резистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

## Абсорбція

Прийнятий перорально, левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, пік концентрації у плазмі крові досягається через 1-2 години. Абсолютна біодоступність становить 99-100 %.

Їжа мало впливає на всмоктування левофлоксацину.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1 або 2 рази на добу.

## Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові.

Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після однократної та повторюваної дози 500 мг, що вказує на широкий розподіл у тканинах організму.

## Проникнення у тканини та рідини організму

*Проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів (БСТЛ)*

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

## Біотрансформація

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

## Виведення

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози).

Середній загальний кліренс левофлоксацину після одноразової дози 500 мг був  $175 \pm 29,2$  мл/хв.

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

## Лінійність

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні 50-1000 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 нижченаведеної таблиці.

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразової пероральної дози 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 щодо пацієнтів жіночої та чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Не існує доказів того, що гендерні відмінності є клінічно значущими.

### Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людини на основі традиційних досліджень токсичності одноразової дози, токсичності повторної дози, канцерогенного потенціалу і токсичності для репродукції та розвитку.

Левофлоксацин не спричиняв погіршення фертильності чи репродуктивної здатності у щурів, і його єдиним впливом на плід було уповільнене дозрівання внаслідок токсичності для матері.

Левофлоксацин не індукував генні мутації в клітинах бактерій або ссавців, але індукував хромосомні аберації в клітинах легень китайського хом'яка *in vitro*. Ці ефекти можна пояснити інгібуванням топоізомерази II. Тести *in vivo* (мікронуклеус, обмін сестринськими хроматидами, позаплановий синтез ДНК, домінуючі летальні тести) не виявили генотоксичного потенціалу.

Дослідження на мишах показали, що левофлоксацин чинить фототоксичну дію лише у дуже високих дозах.

Левофлоксацин не виявив жодного генотоксичного потенціалу в дослідженні фотомутагенності, і він зменшує розвиток пухлини в дослідженні фотоканцерогенності. Як і інші фторхінолони, левофлоксацин продемонстрував вплив на хрящ (пухирі та

порожнини) у щурів і собак. Ці результати більш спостерігалися у молодих тварин.

## **Клінічні характеристики**

### ***Показання***

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

- Гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів.
- Хронічний бактеріальний простатит.
- Інгаляційна сибірська виразка: постконтактна профілактика та лікування.

При нищезначених інфекціях препарат слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним використовувати антибактеріальні препарати, які зазвичай рекомендуються для початкового лікування цих інфекцій.

- Негоспітальна пневмонія.
- Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

### ***Протипоказання***

Левофлоксацин не слід призначати в таких випадках:

- підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів чи до будь-яких інших компонентів 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 препарат***

*Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)*

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, НПЗЗ та іншими агентами, що зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину за наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

### *Пробенецид і циметидин*

Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується за наявності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %, оскільки обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак у досліджуваних дозах статистично значущі кінетичні відмінності малоімовірно матимуть клінічне значення. Слід обережно застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

### *Інша інформація*

Клінічні дослідження фармакології продемонстрували, що на фармакокінетику левофлоксацину не було ніякого клінічно значущого впливу при прийомі левофлоксацину разом з такими лікарськими засобами: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

### *Вплив препарату на інші лікарські засоби*

#### *Циклоспорин*

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

#### *Антагоністи вітаміну К*

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) повідомлялося про підвищення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують 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, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди, антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування» («Подовження інтервалу QT»)).

#### *Інша значуща інформація*

Не зафіксовано впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є

маркерним субстратом для ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

### **Особливості застосування**

Пацієнтам, у яких в анамнезі спостерігалися серйозні побічні реакції на лікарські засоби групи хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати застосування левофлоксацину. Лікування таких пацієнтів левофлоксацином можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі застосування до ризику та за відсутності альтернативних варіантів лікування (див. розділ «Протипоказання»).

Необхідно зважити користь від лікування левофлоксацином, особливо у випадках інфекцій легкого ступеня тяжкості, згідно з інформацією, що викладена у розділі «Особливості застосування».

*Інгаляційна сибірська виразка:* застосування у людей базується на даних про чутливість *Bacillus anthracis in vitro* та експериментальних даних на тваринах разом з обмеженими даними на людях. Лікарі повинні звертатися до національних та/або міжнародних консенсусних документів щодо лікування сибірської виразки.

### Пролонговані, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні небажані реакції на лікарський засіб

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їхнього віку і наявності факторів ризику, спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних небажаних реакцій на лікарський засіб, що впливають на різні, іноді множинні системи організму (м'язово-скелетну, нервову систему, психіку, органи чуття). Застосування левофлоксацину необхідно негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної небажаної реакції, пацієнтам слід порадити звернутися до лікаря.

### *Метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA)*

Дуже імовірно, що метицилінрезистентний золотистий стафілокок має перехресну резистентність до фторхінолонів, у тому числі 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.

## *Аневризма і розшарування аорти*

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми або розшарування аорти при застосуванні фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому антибіотики із групи фторхінолонів повинні застосовуватися лише після ретельної оцінки співвідношення користь / ризик та після розгляду можливості застосування інших варіантів лікування у пацієнтів з аневризмою / розшаруванням аорти, пацієнтів із наявністю випадків аневризми аорти у сімейному анамнезі та пацієнтів із факторами ризику чи станами, що можуть зумовити розвиток аневризми / розшарування аорти (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса - Данлоса, артеріт Такаюсу, гігантоклітинний артеріт, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія та атеросклероз).

У випадку виникнення раптового абдомінального болю, болю у грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

## *Тривалість введення*

Рекомендована тривалість введення становить щонайменше 30 хв для 250 мг або 60 хв для 500 мг розчину для інфузій препарату. Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузій можуть відзначатися тахікардія та тимчасове збільшення артеріального тиску. У рідкісних випадках може спостерігатися, як наслідок, раптове зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину (*l*-ізомеру офлоксацину) спостерігається виражене зниження артеріального тиску, слід негайно припинити введення препарату.

## *Тендиніт і розрив сухожиль*

При лікуванні хінолонами можуть виникати тендиніти, що можуть призводити до розриву сухожиль, включаючи ахіллове сухожилля. Тендиніти і розриви сухожиль, іноді білатеральні, можуть виникати через 48 годин після застосування левофлоксацину, і навіть через декілька місяців після припинення застосування левофлоксацину. Найбільш схильні до тендинітів і розривів сухожиль пацієнти віком від 60 років, пацієнти, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, та при лікуванні кортикостероїдами. Добову дозу необхідно коригувати для пацієнтів літнього віку, зважаючи на кліренс креатиніну. Таким чином, необхідно проводити контроль стану пацієнтів літнього віку, призначаючи їм левофлоксацин. При підозрі на тендиніт лікування левофлоксацином слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля). Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо виникають ознаки 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 у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час або після лікування препаратом (включаючи декілька тижнів після лікування), може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Ступінь тяжкості CDAD варіює від слабкого до стану, що може загрожувати життю. Важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається серйозна діарея під час або після лікування левофлоксацином. Якщо виникає підозра на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити інфузію препарату та одразу розпочати відповідне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

### *Пацієнти, схильні до судом*

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і спричинити судоми. Препарат протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. З надзвичайною обережністю слід застосовувати препарат (як і інші хінолони) пацієнтам, схильним до судом, зокрема пацієнтам із попередніми ураженнями центральної нервової системи, або при одночасному прийомі лікарських засобів, що знижують церебральний судомний поріг, таких як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

### *Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази*

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази схильні до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю та моніторити можливе виникнення гемолізу.

### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих з ослабленою функцією нирок (нирковою недостатністю).

### *Реакції підвищеної чутливості*

Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк, аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до лікаря.

### *Тяжкі шкірні побічні реакції*

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), включаючи токсично-епідермальний некроліз (TEN: також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона (SJS) та реакцію на лікарські засоби з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні дії»). Під час призначення пацієнтів слід повідомити про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій, пацієнти повинні

перебувати під ретельним наглядом. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно припинити прийом левофлоксацину та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулась серйозна реакція, така як SJS, TEN або DRESS під час застосування левофлоксацину, лікування левофлоксацином не можна відновлювати у цього пацієнта в будь-який час.

### *Дисглікемія*

Як і при застосуванні інших хінолонів, зафіксовано випадки коливання рівня глюкози у крові, включаючи випадки гіперглікемії та гіпоглікемії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними пероральними засобами (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується ретельний нагляд за рівнем глюкози в крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет.

Застосування лікарського засобу Левомак В/В слід негайно припинити, якщо пацієнт повідомляє про порушення глюкози в крові, а також потрібно розглянути альтернативну нефторхінолонову антибактеріальну терапію.

### *Профілактика фотосенсибілізації*

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

### *Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К*

З огляду на можливе збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали препарат у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовують одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Психотичні реакції*

Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. У рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому однієї дози левофлоксацину. Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вжити 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 синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні засоби);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, таким категоріям пацієнтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози» («Пацієнти літнього віку»), «Передозування» та «Побічні реакції»).

### *Периферична нейропатія*

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводили до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості.

Пацієнтам, які лікуються левофлоксацином, слід повідомити свого лікаря перед продовженням лікування, якщо наявні такі симптоми нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб запобігти розвитку потенційно незворотного стану.

### *Гепатобіліарні порушення*

Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад із сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми захворювання печінки, як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж або біль у ділянці живота.

### *Порушення з боку крові*

Під час лікування левофлоксацином може розвинути 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.

### *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 з 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 препарату 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 хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати аналізу на опіати за допомогою більш специфічних методів. Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, тому можливий хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

### *Аневризма та розшарування аорти, регургітація / недостатність серцевого клапана*

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, а також регургітації аортального та мітрального клапанів після прийому фторхінолонів. Повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнених розривом (включаючи летальні випадки), а також про регургітацію / недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Таким чином, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь / ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів у пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом захворювання аневризми чи вродженої вади серцевого клапана, або у пацієнтів з уже існуючою аневризмою та/або розшаруванням аорти чи захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику чи станів, що сприяють:

- як для аневризми, так і для розшарування аорти та регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково
- при аневризмі та розшаруванні аорти (наприклад, судинні захворювання, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково
- при регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний

ендокардит).

Ризик аневризми та розшарування аорти, а також їх розриву також може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно лікуються системними кортикостероїдами.

У разі раптового болю у животі, грудній клітці або спині пацієнтам слід поради негайно звернутися до лікаря у відділенні невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід поради негайно звернутися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу підвищеного 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, абдомінальний дискомфорт, гострий абдомінальний біль або блювання, повинні пройти негайне медичне обстеження. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити, у разі підтвердження захворювання лікування левофлоксацином не слід відновлювати. Пацієнтам, які мають панкреатит в анамнезі, слід бути обережними (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Натрію*

Цей лікарський засіб містить 39,1 ммоль (900 мг) натрію на 100 мл розчину. Це потрібно враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контролем вмісту натрію.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

*Вагітність.* Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

Існують дані про дослідження на тваринах, які не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив щодо репродуктивної токсичності. Однак через відсутність досліджень дії на організм людини і на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща організму, який росте, левофлоксацин протипоказаний вагітним.

*Годування груддю.* Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Інформації щодо проникнення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються у грудне молоко. Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща організму, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю.

*Фертильність.* Відомо, що левофлоксацин не призводив до розладів фертильності та репродуктивної функції у щурів.

## **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Лікарський засіб Левомак В/В має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з 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 ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автомобілем або іншими механізмами).

## **Спосіб застосування та дози**

Лікарський засіб Левомак В/В, розчин для інфузій, вводять шляхом повільної внутрішньовенної інфузії 1 або 2 рази на добу. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції та чутливості передбачуваного збудника. Застосування лікарського засобу Левомак В/В після початкового застосування препарату для внутрішньовенного введення може бути продовжено відповідним пероральним прийомом відповідно до інструкції для медичного застосування для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, та залежно від конкретного пацієнта. Враховуючи біоеквівалентність парентеральної та пероральної форм, можна застосовувати однакові дози лікарських засобів.

*Для лікування дорослих з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв, зазвичай рекомендують такі дози препарату*

Показання	Добова дозова схема* (з урахуванням маси тіла хворого)
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази на добу, 7-14 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз на добу, 7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг 1 раз на добу, 7-10 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу, 28 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500 мг 1-2 рази на добу, 7-14 днів
Інгаляційна сибірська виразка	500 мг 1 раз на добу, 8 тижнів

\*Тривалість лікування включає внутрішньовенне та пероральне лікування. Час переходу від внутрішньовенного до перорального лікування залежить від клінічного стану, але зазвичай становить 2-4 дні.

*Дозування для дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок, у яких кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв*

Кліренс креатиніну, мл/хв	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
	50-20	250 мг/24 години перша доза - 250 мг, наступні - 125 мг/24 години	500 мг/24 години перша доза - 500 мг, наступні - 250 мг/24 години

19-10	перша доза - 250 мг, наступні - 125 мг/48 годин	перша доза - 500 мг, наступні - 125 мг/24 години	перша доза - 500 мг, наступні - 125 мг/12 годин
< 10 мл/хв (у тому числі при гемодіалізі та ХАПД <sup>1</sup> )	перша доза - 250 мг, наступні - 125 мг/48 годин	перша доза: 500 мг, наступні - 125 мг/24 години	перша доза - 500 мг, наступні - 125 мг/24 години

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

*Дозування для пацієнтів із порушенням функції печінки.* Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин не метаболізується в печінці в належній мірі і виводиться в основному нирками.

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

Розчин для внутрішньовенного введення Левомак В/В вводять внутрішньовенно повільно шляхом краплинної інфузії 1 чи 2 рази на добу. Тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин для 250 мг або 60 хвилин для 500 мг розчину Левомак В/В.

Левофлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

- 0,9 % розчин хлориду натрію;
- 5 % моногідрат глюкози;
- багатоконпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти).

### ***Діти***

Дітям (віком до 18 років) не можна призначати препарат, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

### ***Передозування***

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, найважливіші ознаки, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку ЦНС, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості й судомні напади, подовження інтервалу QT.

Вплив на ЦНС, включаючи сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації та тремор, спостерігався у постреєстраційному періоді.

У випадку передозування проводити симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз і ХАПД, не є ефективними для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

### **Побічні реакції**

Наведена нижче інформація базується на даних клінічних досліджень на більше ніж 8300 пацієнтів і на великому післяреєстраційному досвіді левофлоксацину.

Частота визначена, виходячи з наступного умовного позначення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (не може бути оцінено за наявними даними).

У рамках кожної частотної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

Класифікація за органами і системами	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
Інфекції та інвазії		Грибкова інфекція, включаючи інфекцію, спричинену грибами роду <i>Candida</i> . Резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку системи крові та лімфатичної системи		Лейкопенія, еозинофілія	Тромбоцитопенія, нейтропенія	Недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію
З боку імунної системи			Ангіоневротичний набряк, гіперчутливість	Анафілактичний шок <sup>a</sup> , анафілактоїдний шок <sup>a</sup>
З боку ендокринної системи			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)	

З боку метаболізму і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет; гіпоглікемічна кома	Гіперглікемія
З боку психіки*	Безсоння	Тривожність, сплутаність свідомості, нервозність	Психотичні реакції (наприклад, із галюцинаціями, параноєю), депресія, ажитація, незвичні сновидіння, нічні жахи, маячня	Психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій, манія
З боку нервової системи*	Головний біль, запаморочення	Сонливість, тремор, дисгевзія	Судоми, парестезія, порушення пам'яті	Периферична сенсорна нейропатія; периферична сенсомоторна нейропатія; паросмія, включаючи аносмію; дискінезія; екстрапірамідні розлади; агевзія; синкопе; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія; міоклонус
З боку органів зору*			Порушення зору, такі як затуманення зору	Тимчасова втрата зору, увеїт
З боку органів слуху і лабіринту* З боку серця**		Вертиго	Дзвін у вухах  Тахікардія, відчуття серцебиття	Втрата слуху, порушення слуху Шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця; шлуночкова аритмія і піруетна тахікардія (повідомляли переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT); подовжений інтервал QT на ЕКГ
З боку судин**	<i>Застосовується лише для в/в форм:</i> флебіт		Артеріальна гіпотензія	
З боку дихальної системи		Диспное		Бронхоспазм, алергічний пневмоніт

З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, блювання, нудота	Біль у животі, диспепсія, здуття живота, запор	Геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, у тому числі псевдомембранозний коліт; панкреатит
Гепатобіліар-ні розлади	Підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	Підвищення білірубіну крові	Жовтяниця і тяжке ураження печінки, включаючи випадки летальної гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями; гепатит
З боку шкіри та підшкірної тканини <sup>b</sup>		Висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз	Лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), фіксований лікарський висип
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*		Артралгія, міалгія	Токсичний епідермальний некроліз; синдром Стівенса -Джонсона; мультиформна еритема; реакції фоточутливості; лейкоцитокластичний васкуліт; стоматит; гіперпігментація шкіри
З боку сечовидільної системи		Збільшення креатиніну в сироватці крові	Рабдоміоліз; розрив сухожилля (наприклад, ахіллового сухожилля); розрив зв'язок; розрив м'язів; артрит
Загальні порушення і стани у місці введення	<i>Застосову-ється лише для в/в форм:</i> реакції у місці введення (біль, почервоніння)	Астенія	Ураження сухожилля, у тому числі тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля); м'язова слабкість, що може мати значення для пацієнтів із міастенією гравіс
			Гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)
			Пірексія
			Біль (у тому числі біль у спині, грудях і кінцівках)

<sup>a</sup>Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після застосування першої дози.

<sup>b</sup>Шкірно-слизові реакції можуть іноді виникати навіть після застосування першої дози.

*Інші побічні реакції, асоційовані із застосуванням фторхінолонів:* напади порфірії у пацієнтів із порфірією.

\*Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих і потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що впливають на декілька систем органів і органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатія, пов'язана з парестезією та невралгією, втота, психіатричні симптоми (включаючи розлади сну, тривогу, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки), порушення пам'яті та концентрації, порушення слуху, зору, смаку та нюху), повідомлялося у зв'язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів у деяких випадках, незалежно від наявних раніше факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

\*\*У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), а також про регургітацію / недостатність будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

### **Несумісність**

Левофлоксацин не слід змішувати з гепарином чи лужними розчинами (наприклад, із гідрокарбонатом натрію) або з іншими лікарськими засобами, сумісність деяких не доведена.

### **Упаковка**

По 100 мл розчину у контейнері з полівінілхлориду, по 1 контейнеру в поліетиленовому пакеті в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник/заявник.**

*Виробник.*

Дочірнє підприємство «Фарматрейд».

*Заявник.*

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності/місцезнаходження заявника.**

*Місцезнаходження виробника.*

Львівська область, м. Дрогобич, вул. Самбірська, 85, Україна.

*Місцезнаходження заявника.*

Атланта Аркаде, Марол Чарч Роад, Андхері (Іст), Мумбай - 400059, Індія.