

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОІЛЕВ

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

100 мл розчину містить левофлоксацину 500 мг (у вигляді левофлоксацину гемігідрату);

допоміжні речовини: глюкоза безводна, динатрію едетат, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від жовтого до зеленувато-жовтого кольору, вільний від сторонніх часток.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

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}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК (МПК)).

Механізм резистентності

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

Контрольні точки

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

Клінічні граничні значення МІК левофлоксацину

Таблиця 1

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</i> , групи A, B, C, G	≤ 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> і <i>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 Сприйнятливість можна визначити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для вибраних видів. 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 препарату, зокнайменше при деяких типах 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, для яких набута (вторинна) резистентність може бути проблематичною

Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus метицилінрезистентний*

Coagulase-negative 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.

Фармакокінетика.

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

Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 мл після одноразового і повторного введення дози 500 мг, що вказує на його широке поширення у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Левофлоксацин має здатність проникати у слизову оболонку бронхів, рідину альвеолярного епітелію, альвеолярні макрофаги, тканини легенів, шкіри (вміст пухирів), тканину передміхурової залози та сечу. Однак у спинномозкову рідину левофлоксацин проникає погано.

Біотрансформація

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

Виведення

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин), виводиться 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 щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

Лінійність

Для левофлоксацину характерна лінійна фармакокінетика 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 (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-40	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 ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Зоілев, розчин для інфузій, призначений для лікування таких інфекційних захворювань у дорослих:

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

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

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого компонента препарату. Епілепсія. Хворі зі скаргами на побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хінолонів. Період вагітності або годування груддю. Дитячий вік (до 18 років).

Особливі заходи безпеки.

Препарат 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.

Перед використанням розчин необхідно оглянути. Використовувати слід тільки прозорий

розчин, вільний від часток.

Як і всі інші препарати, будь-який невикористаний лікарський засіб слід утилізувати відповідно до місцевих правил.

Змішування з іншими розчинами для інфузій

Препарат 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).

Питання щодо несумісності розглянуті в розділі «Несумісність».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном і НПЗП та іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності 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 при наявності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у процесі дослідження, малоймовірно, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. 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 мають 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 левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) повідомлялося про підвищення 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

Левовфлоксацин, 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, макроліди та антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування» («Подовження інтервалу QT»)).

Теофілін

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

Глюкокортикоїди

При одночасному застосуванні з глюкокортикоїдами підвищується ризик розвитку розриву сухожилля.

Інше

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

Особливості застосування.

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

*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 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.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику повідомляли про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму, а іноді на декілька систем відразу (опорно-рухову, нервову, психічну та органи чуття). Застосування препарату 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 повинна становити принаймні 30 хвилин для 250 мг або 60 хвилин для 500 мг розчину левофлоксацину для інфузій. Відомо, що під час інфузії офлоксацину може розвинути тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. Рідко у результаті сильного зниження артеріального тиску може розвинути серцево-судинна недостатність. Якщо помітне зниження артеріального тиску відбувається під час інфузії левофлоксацину (L-ізомер офлоксацину), введення препарату потрібно негайно припинити.

Тендиніт і розрив сухожиль

Розвиток тендиніту та розрив сухожиль (зокрема, але не обмежуючись ахілловою сухожиллям), іноді з обох сторін, можуть спостерігатися вже впродовж перших 48 годин після початку лікування хінолонами або фторхінолонами, причому про такі випадки повідомляли також через кілька місяців після завершення застосування препарату. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль підвищений у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів, які перенесли трансплантацію паренхіматозних органів, у пацієнтів, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, а також у пацієнтів, які одночасно проходять лікування кортикостероїдами. Відповідно, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших ознаках тендиніту (наприклад, болісне набрякання, запалення) потрібно терміново припинити лікування левофлоксацином та розглянути альтернативні варіанти лікування. Уражені кінцівки необхідно лікувати відповідним чином (наприклад, іммобілізація). При наявності ознак тендинопатії не рекомендується застосовувати кортикостероїди.

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, яким 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. При першій появі міоклонусу левофлоксацин слід негайно відмінити та розпочати необхідне 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»). Ступінь тяжкості захворювань, асоційованих з *Clostridium difficile*, варіює від легкого стану до стану, що загрожує життю, найтяжчою формою є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо розглянути цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається тяжка форма діареї під час або після лікування левофлоксацином. 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, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, та при одночасному лікуванні діючими речовинами, що знижують судомний поріг, наприклад теофіліном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі виникнення судомного нападу (див. розділ «Побічні реакції») левофлоксацин слід відмінити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з прихованими або явними порушеннями активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолоновими антибіотиками. У зв'язку з цим у разі необхідності застосування левофлоксацину за цими пацієнтами слід здійснювати нагляд щодо можливого виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

Левофлоксацин може призвести до серйозних, потенційно летальних реакцій підвищеної чутливості (наприклад, від ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку), в

окремих випадках – після застосування першої ж дози препарату. При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно відмінити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі бульозні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лайелла), синдром Стівенса-Джонсона та реакції лікарського засобу з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»).

На час призначення препарату пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій, які можуть виникнути після застосування лікарського засобу, та ретельно стежити. Якщо з'являються ознаки і симптоми, які свідчать про ці реакції, левофлоксацин слід негайно припинити і розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона або DRESS із застосуванням левофлоксацину, лікування левофлоксацином не слід відновлювати у цього пацієнта у будь-який час.

Зміна рівня глюкози у крові

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомляли про випадки змін з боку рівня глюкози в крові, серед яких були випадки як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що спостерігалися зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомляли про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів із цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози цукру в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування левофлоксацином слід негайно припинити, якщо пацієнт повідомляє про порушення рівня глюкози у 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 не зазнавали без потреби впливу сильного сонячного випромінювання або опромінення штучними джерелами УФ-променів (наприклад, УФ-лампою «штучне сонце», лампами солярію), під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому левофлоксацину.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К

Через можливе підвищення рівня 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, із варфарином), при одночасному застосуванні цих лікарських засобів необхідно контролювати показники зсідання крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози («Пацієнти літнього віку»)», «Передозування», «Побічні реакції»). Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з 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 призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які застосовують препарат, необхідно проінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення

При застосуванні левофлоксацину (переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом) повідомляли 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* зі 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 «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призводити до надмірного росту нечутливих (резистентних) до препарату 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 хибно-позитивний 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 призводити до хибно-негативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Аневризма і розшарування аорти та регургітація/недостатність клапана серця

У процесі епідеміологічних досліджень зафіксовано підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов:

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково
- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково
- при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит). Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам потрібно негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати 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 треба. Слід бути обережними пацієнтам із панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку крові

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

Допоміжні речовини

Препарат містить 5 г глюкози на дозу (флакон 100 мл). Тому препарат необхідно з обережністю застосовувати хворим на цукровий діабет.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу (флакон 100 мл) натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Обсяг даних щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежений. Дослідження на тваринах не вказують на пряму або непряму репродуктивну токсичність. Однак за відсутності даних щодо застосування левофлоксацину людям і за наявності експериментальних даних, що вказують на ризик пошкодження хрящів організму, що росте, внаслідок дії фторхінолонів, препарат протипоказаний вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Існує недостатньо інформації про потрапляння левофлоксацину у грудне молоко. Однак інші фторхінолони потрапляють до материнського молока. За відсутності даних щодо застосування левофлоксацину людям і за наявності експериментальних даних, що вказують на ризик пошкодження хрящів організму, що росте, внаслідок дії фторхінолонів, левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Левофлоксацин не викликає порушення фертильності або репродуктивної функції у тварин.

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

Левофлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, розлади зору) можуть погіршити здатність пацієнта концентруватися та реагувати, а тому можуть становити ризик у ситуаціях, коли ця здатність є особливо важливою (наприклад, водіння автомобіля або робота з механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Розчин левофлоксацину необхідно вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії 1-2 рази на добу. Доза залежить від виду і тяжкості інфекції та від чутливості збудника. Зазвичай після кількох днів лікування, якщо стан пацієнта дозволяє, можна перевести його з початкового внутрішньовенного введення на пероральний прийом (таблетки левофлоксацину 250 мг або 500 мг). Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби.

Для введення левофлоксацину рекомендовані наступні дозування:

Таблиця 3

Дозування для хворих із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 50 мл/хв)

Показання	Добова дозова (схема, тривалість лікування*)
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
Легенева форма сибірської виразки	500 мг 1 раз на добу, 8 тижнів

* Відповідно до клінічного стану пацієнта через кілька днів (зазвичай через 2-4 дні) можливий перехід від початкового внутрішньовенного до перорального прийому з тим самим дозуванням.

Таблиця 4

Дозування для дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв)

Кліренс креатиніну	Режим дозування		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
	<i>перша доза: 250 мг</i>	<i>перша доза: 500 мг</i>	<i>перша доза: 500 мг</i>
50-20 мл/хв	<i>потім: 125 мг/24 годин</i>	<i>потім: 250 мг/24 годин</i>	<i>потім: 250 мг/12 годин</i>
19-10 мл/хв	<i>потім: 125 мг/48 годин</i>	<i>потім: 125 мг/24 годин</i>	<i>потім: 125 мг/12 годин</i>
< 10 мл/хв (у тому числі гемодіаліз та ХАПД) ¹	<i>потім: 125 мг/48 годин</i>	<i>потім: 125 мг/24 годин</i>	<i>потім: 125 мг/24 годин</i>

¹ Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) 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 функція нирок не порушена, немає потреби в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»: *тендиніт і розрив сухожиль; подовження інтервалу QT*).

Левофлоксацин вводиться внутрішньовенно *повільно* шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення повинна бути не менше 30 хвилин для дози 250 мг або не менше 60 хвилин для дози 500 мг.

Відповідно до стану пацієнта через кілька днів можливий перехід від внутрішньовенного введення до перорального прийому левофлоксацину у тому ж дозуванні.

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

Змішування з іншими розчинами для інфузій

Левофлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

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

Для отримання інформації про несумісність препарату левофлоксацину з іншими інфузійними розчинами див. розділ «Несумісність», а щодо сумісності див. розділ «Особливі заходи безпеки».

-

Діти.

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

Передозування.

Симптоми. Найважливіші передбачувані симптоми передозування левофлоксацином стосуються центральної нервової системи (ЦНС): сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, тремор, подовження інтервалу QT. У постмаркетинговий період застосування левофлоксацину спостерігалися ефекти з боку ЦНС, у тому числі сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації та тремор.

Лікування. Симптоматичне і підтримуюче. Варто передбачити моніторинг ЕКГ, оскільки можливе виникнення пролонгації інтервалу QT. Левофлоксацин не видаляється ні шляхом гемодіалізу, ні шляхом перитонеального діалізу або безперервного амбулаторного перитонеального діалізу (БАПД); специфічного антидоту не існує.

Побічні реакції.

Інформація, наведена нижче, ґрунтується на інформації з клінічних досліджень із залученням понад 8300 пацієнтів і на великому постмаркетинговому досвіді.

Частота в цій таблиці визначена за такою умовою: 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 кожній групі частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 5

Побічні реакції

Класи та системи	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	Порушення функції кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію.

З боку імунної системи			ангіоневротичний набряк, гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)	анафілактичний шок ¹ , анафілактоїдний шок ¹ (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку ендокринної системи			синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)	
З боку травного тракту та метаболізму		анорексія	гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет; гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)	гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку психіки*	безсоння	тривожність, сплутаність свідомості, нервозність	психотичні реакції (у т. ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, жакливі сновидіння, патологічні сновидіння, делірій	психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»), манія
З боку нервової системи*	головний біль, запаморочення	сонливість, тремор, дистевзія	судоми (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам'яті	периферична сенсорна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»); периферична сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»); паросмія, у тому числі аносмія, дискінезія, екстрапірамідальні розлади, агевізія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус
З боку органів зору*			порушення зору, такі як затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»)	транзиторна втрата зору, увеїт (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку органів слуху та вестибулярного апарату*		вертиго	шум у вухах	втрата слуху, погіршення слуху

З боку серцевої системи**			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 (див. розділи «Особливості застосування», «Передозування»)
З боку судинної системи**	стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення: флебіт		Артеріальна гіпотензія	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		задишка (диспное)		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 (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку гепатобіліарної системи	підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	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 підшкірної клітковини ²		висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз	реакція на лікарський засіб з еозинofilією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), локальний медикаментозний висип	токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, реакції fotocутливості, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання (див. розділ «Особливості застосування»); лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперпигментація шкіри
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини*		Артралгія, Біль у м'язах	Ураження сухожиль (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), включаючи тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля); м'язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів з <i>myasthenia gravis</i> (див. розділ «Особливості застосування»)	Рабдоміоліз (гострий некроз скелетних м'язів), розрив сухожиль (наприклад, ахіллового сухожилля) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»); розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит
З боку нирок та сечовидільної системи		підвищення рівня креатиніну в сироватці крові	гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні розлади та реакції у місці введення*	стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення: реакція у місці інфузії (біль, почервоніння)	астенія	підвищення температури тіла (пірексія)	біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці, 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.

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

* Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають кілька, іноді множинні, класи систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, у деяких випадках повідомлялося про невропатію, пов'язану з парестезією, депресією, втому, порушенням пам'яті, порушеннями сну та порушеннями слуху, зору, смаку та запаху), що пов'язані зі застосуванням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від раніше існуючих факторів ризику (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»).

-

Опис окремих побічних реакцій

Тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгія та порушення концентрації уваги як потенційні аспекти тривалих і інвалідизуючих побічних реакцій, індукованих фторхінолонами.

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. 2 роки.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з інфузійними розчинами та ін'єкціями, що мають фізичну та хімічну нестабільність при рН 3-4 (такими як бікарбонат натрію, пеніцилін, гепарин).

Не слід змішувати препарат з іншими лікарськими засобами в одній ємності, окрім зазначених у розділі «Особливі заходи безпеки».

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Дочірнє підприємство «Фарматрейд».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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