

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Ринолоксин

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

100 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрат еквівалентно левофлоксацину 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: прозорий розчин 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 офлоксацину.

Механізм дії. Як антибактеріальний лікарський засіб 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) і мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (MIK).

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 і

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> коагулазонегативні	≤ 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</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 окремих 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 лікарського засобу, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види.

Аеробні грампозитивні бактерії:

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus метицилінчутливий

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, група 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, які можуть набувати резистентності

Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus метицилінрезистентний*

Коагулазонегативні *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 також резистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.

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

Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить близько 100 л 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 лікарського засобу, що виділяється з 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 у фармакокінетиці 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 періоди напіввиведення збільшуються, як видно з таблиці 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.

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

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

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

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактерійних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого компонента лікарського засобу. Епілепсія. Побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. Період вагітності або годування груддю. Дитячий вік (до 18 років).

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 нестероїдними протизапальними препаратами та 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 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, малоймовірно, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину 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 левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К.

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомлялося про підвищення показників 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 застосовувати з обережністю 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 левовфлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Глюокортикоїди.

При одночасному застосуванні з глюкокортикоїдами підвищується ризик розвитку розриву сухожилля.

Інше.

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

Особливості застосування.

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

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції.

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявності факторів ризику виникали тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні системи організму, а іноді на декілька систем відразу (опорно-рухову, нервову, психічну 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.

Метицилінрезистентний S. Aureus.

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

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.

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 під час інфузії левофлоксацину (L-ізомер офлоксацину) відбувається помітне зниження артеріального тиску, введення лікарського засобу потрібно негайно припинити.

Тендиніт і розрив сухожиль.

Розвиток тендиніту та розрив сухожиль (зокрема ахіллового сухожилля), 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 лікарського засобу. 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, 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 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 порушеною функцією 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 лікарського засобу. При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно відмінити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі реакції з боку шкіри.

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

Пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій, які можуть виникнути після застосування лікарського засобу, та ретельно стежити за ними. Якщо з'являються ознаки і симптоми, які свідчать про ці реакції, застосування левофлоксацину слід негайно припинити і розглянути альтернативне лікування.

Якщо при застосуванні левофлоксацину у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона або DRESS-

синдром, лікування левофлоксацином ніколи не слід відновлювати для цього пацієнта.

Зміна рівня глюкози в крові.

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

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-лампкою, лампами солярію) під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому 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.*

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 з 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 з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп.

Аневризма і розшарування аорти та регургітація/недостатність клапана серця.

Епідеміологічні дослідження виявили підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, і регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялося 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 в сімейному анамнезі аневризми чи вродженої вади серцевих клапанів, пацієнтам із встановленим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або із 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 з боку 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 Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, або атеросклероз, або синдром Шегрена;
- фактори ризику регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми і дисекції аорти та її розриву підвищується 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 або нижніх кінцівок.
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 лікарський засіб, необхідно проінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення.

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності з летальним наслідком, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (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 болі 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 з *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.

Гострий панкреатит.

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнтам, які відчувають нудоту, нездужання, абдомінальний дискомфорт, гострий абдомінальний біль або блювання, слід негайно пройти медичне обстеження. При підозрі на гострий панкреатит застосування левофлоксацину слід припинити, а у разі підтвердження лікування левофлоксацином не слід поновлювати. Потрібно бути обережним при застосуванні пацієнтам з панкреатитом в анамнезі.

Порушення з боку крові

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

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 призводити до хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу. *Важлива інформація про допоміжні речовини.*

Лікарський засіб містить натрій — слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються натрієвої дієти.

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, лікарський засіб 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.

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 ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при керуванні автотранспортом або роботі з іншими 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.

Нижче наведено рекомендоване дозування левофлоксацину.

Таблица 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 порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв

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

¹ Після 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 у печінці та виводиться переважно нирками.

-

-

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»: «Тендиніт і розрив сухожиль», «Подовження інтервалу QT»). Левофлоксацин вводиться внутрішньовенно **повільно** шляхом крапельної 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 протибактеріальних засобів, рекомендується продовжувати лікування препаратом принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Спосіб застосування.

Лікарський засіб слід використовувати 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.

Змішування з іншими розчинами для інфузій.

Левовфлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

0,9 % розчин хлориду натрію, 5 % розчин глюкози для ін'єкцій, 2,5 % глюкоза у розчині Рінгера, багатокомпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти). Див. також розділ «Несумісність».

Невикористаний лікарський засіб слід утилізувати відповідно до місцевих правил.

-

Діти.

Лікарський засіб протипоказаний для застосування дітям (віком до 18 років), оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

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

Лікування. Симптоматичне і підтримуюче. Варто передбачити ЕКГ-моніторинг, оскільки можливе виникнення пролонгації інтервалу QT. Левовфлоксацин не видаляється ні шляхом гемодіалізу, ні шляхом перитонеального діалізу або безперервного амбулаторного перитонеального діалізу (БАПД); специфічного антидоту 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 (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. Панцитопенія. Агранулоцитоз. Гемолітична анемія
З боку імунної системи			Ангіоневротичний набряк. Гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)	Анафілактичний шок ¹ . Анафілактоїдний шок ¹
З боку травного тракту та метаболізму		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет	Гіперглікемія. Гіпоглікемічна кома
З боку психіки*	Безсоння	Тривожність. Сплутаність свідомості. Нервозність	Психотичні реакції (у т. ч. галюцинації, параноя). Депресія. Ажитация. Кошмари. Патологічні сновидіння. Делірій	Психотичні розлади із загрозовою 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. Дисгевзія	Судоми; парестезія	Периферична сенсорна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»). Периферична сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»). Паросмія, у тому числі аносмія. Дискінезія. Екстрапірамідальні розлади. Агевзія. 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» (переважно у хворих із факторами ризику пролонгації інтервалу QT), подовження інтервалу QT, зареєстроване з допомогою ЕКГ
З боку судинної системи**	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
З боку гепатобіліарної системи	Підвищення рівня печінкових ферментів (аланін-амінотрансфераза / 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 підшкірної клітковини ²		Висип. Свербіж. Кропив'янка. Гіпергідроз	Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»). Локальний медикаментозний висип	Токсичний епідермальний некроліз; Синдром Стівенса-Джонсона. Ексудативна мультиформна еритема. Реакції фоточутливості, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання (див. розділ «Особливості застосування»). Лейкоцитокластичний васкуліт. Стоматит. Гіперпігментація 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 «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)	
З боку ендокринної системи			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)	
Загальні розлади та реакції у місці 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 лікарського засобу.

² Реакції слизових оболонок можуть іноді виникати навіть після введення першої дози лікарського засобу. * Дуже рідкісні випадки тривалих (кілька місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних реакцій, що зачіпають різні системи органів та органи чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, у деяких випадках повідомлялося про невропатії, пов'язані з парестезією, депресією, втомою, порушенням пам'яті, порушеннями сну та порушеннями слуху, зору, смаку та запаху), були пов'язані із застосуванням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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

-

Опис окремих побічних реакцій

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб 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 «Спосіб застосування та дози».

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.