

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЛЕФЛОЦИН®**

**(LEFLOXIN)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* левофлоксацин;

1 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрату у перерахуванні на 100 % речовину 5 мг;

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

\* Для доведення рН препарату до регламентних значень.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* жовтий або зеленувато-жовтий прозорий розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин. 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 топоізомерази IV.

#### Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка (ФК/ФД)

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

#### Механізм резистентності

Стійкість до левофлоксацину набувається у вигляді ступеневого процесу мутації цільового сайту в обох типах топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як бар'єрне проникнення (поширено з *Pseudomonas aeruginosa*) та механізми відтоку, також можуть впливати на чутливість до левофлоксацину.

Встановлено перехресну резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних препаратів.

### 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, представлено у таблиці 1 тестування МІК (мг/л).

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0 від 01.01.2020):

Таблиця 1

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacterales</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
Коагулазонегативні стафілококи	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>	£ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus</i> spp. (групи А, В, С та 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> <sup>2</sup>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas</i> spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Фармакокінетичні/фармакодинамічні граничні значення (не пов'язані з видами)	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

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

<sup>2</sup> Чутливість може бути встановлена 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. Слід звертатися за порадою до спеціаліста, у разі, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що користь препарату, щонайменше для деяких типів інфекцій, є сумнівною.

**Зазвичай чутливі види**

<u>Аеробні грампозитивні бактерії</u> <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> метицилінчутливий, <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Streptococci</i> групи C і G, <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> .
<u>Аеробні грамнегативні бактерії</u> <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Providencia rettgeri</i> .
<u>Анаеробні бактерії</u> <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Інші</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila psittaci</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> .
<b>Види, які можуть набувати резистентності</b> <u>Аеробні грампозитивні бактерії</u> <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> метицилінрезистентний*, коагулазонегативні <i>Staphylococcus</i> spp.
<u>Аеробні грамнегативні бактерії</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Providencia stuartii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> .
<u>Анаеробні бактерії</u> <i>Bacteroides fragilis</i> .
<b>Природно резистентні штами</b> <u>Аеробні грампозитивні бактерії</u> <i>Enterococcus faecium</i>

\* Метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*, з великою вірогідністю, може мати спільну резистентність до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Прийнятий перорально левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується,  $C_{max}$  досягається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність становить приблизно 99-100 %. Їжа майже не впливає на всмоктування левофлоксацину. Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1-2 рази на добу.

Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після одноразової дози та повторних доз по 500 мг, що вказує на широкий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

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

### Виведення

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться із плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виводиться зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози). Середній виражений загальний кліренс левофлоксацину після введення 1 дози 500 мг становить  $175 \pm 29,2$  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

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні доз від 50 до 1000 мг.

### Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а період напіввиведення збільшується (див. таблицю 2).

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового прийому левофлоксацину у дозі 500 мг

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв) < 20	20-49	50-80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26
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.**

Лефлоцин® показаний для лікування наступних інфекцій у дорослих (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»):

- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;

(для вищезгаданих інфекцій лікарський засіб слід застосовувати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендовані для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним або неможливим);

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідного тракту (див. розділ «Особливості застосування»);
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: профілактика після контактів та лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних засобів.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- епілепсія;
- скарги на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів;
- діти та підлітки;
- вагітність;
- період годування груддю.

### **Особливі заходи безпеки.**

Препарат 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.

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

Препарат сумісний з такими розчинами для інфузій:

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

Питання щодо несумісності розглянуті у розділі «Несумісність».

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Вплив інших лікарських засобів на препарат Лефлоцин®

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном, 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 і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 %, а пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, випробуваних у дослідженні, не є ймовірним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид і циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

#### *Інша інформація*

У клінічних дослідженнях фармакології було продемонстровано, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при прийомі левофлоксацину разом з такими лікарськими засобами: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

#### Вплив препарату Лефлоцин® на інші лікарські засоби

##### *Циклоспорин*

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

##### *Антагоністи вітаміну К*

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) повідомляли про підвищення коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне відношення) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT*

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, антиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики) [див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)].

#### *Інша інформація*

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

### **Особливості застосування.**

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, в анамнезі яких є серйозні побічні реакції, пов'язані з прийомом хінолоно- та фторхінолоновмісних лікарських засобів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки в тому випадку, якщо немає альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. також розділ «Протипоказання»).

#### *Ризик резистентності*

Для метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) існує дуже висока ймовірність 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 (і зазвичай, коли застосування рекомендованих для лікування MRSA-інфекцій антибактеріальних препаратів вважається недоцільним).

Резистентність *Escherichia coli*, найпоширенішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів, до фторхінолонів варіює у різних країнах Європейського Союзу. Під час призначення левофлоксацину лікарям слід враховувати місцеву поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

#### *Легенева форма сибірської виразки*

Клінічна практика базується на *in vitro* даних чутливості *Bacillus anthracis*, а також на експериментальних даних досліджень на тваринах разом з обмеженими даними досліджень у людини. Лікарям слід звертатися до узгоджених національних та/або міжнародних документів щодо лікування сибірської виразки.

#### *Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції*

Повідомляли про розвиток дуже рідкісних, тривалих (кілька місяців або років), інвалідизуючих,

потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні системи організму (опорно-руховий апарат, нервову і психічну системи, органи чуття), у пацієнтів, які отримували хінолони або фторхінолони, незалежно від їхнього віку та наявності факторів ризику. При появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції слід негайно відмінити прийом левофлоксацину і звернутися до лікаря.

### *Тривалість введення*

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

### *Тендиніт та розрив сухожилля*

Тендиніт та розрив сухожилля (особливо ахіллового), іноді двобічний, можуть виникнути протягом 48 годин від початку лікування хінолонами та фторхінолонами, часом навіть протягом декількох місяців після припинення прийому лікарського засобу. Ризик розвитку тендиніту і розриву сухожилля підвищений у пацієнтів, які отримують левофлоксацин у добовій дозі 1000 мг, пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю, пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів та у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди. Слід уникати супутнього застосування кортикостероїдів і фторхінолонів. У разі появи перших ознак тендиніту (наприклад, болючий набряк або запалення суглобів) лікування левофлоксацином слід негайно припинити і розглянути альтернативне лікування. Уражену кінцівку слід лікувати належним чином (наприклад, забезпечити іммобілізацію). Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендинопатії.

### *Міоклонус*

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які отримували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу зростає у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо доза левофлоксацину не коригується відповідно до кліренсу креатиніну. При першій появі міоклонусу застосування левофлоксацину слід негайно відмінити та розпочати необхідне лікування.

### *Захворювання, спричинені Clostridium difficile*

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування препаратом Лефлоцин® (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування) може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). Ступінь тяжкості CDAD варіює від слабого стану до стану, що загрожує життю. Найтяжчою формою даного захворювання є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо розглянути даний діагноз у пацієнтів, у яких розвивається тяжка форма діареї під час або після лікування левофлоксацином. Якщо виникає підозра на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити інфузію препарату Лефлоцин® та одразу розпочати відповідне лікування. Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

### *Пацієнти, схильні до судом*

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом.

Розчин для інфузій Лефлацин® 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») лікування левофлоксацином слід припинити.

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

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю та постійно контролювати ризик виникнення гемолізу.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів з ослабленою 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, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) в окремих випадках після застосування першої дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні реакцій підвищеної чутливості необхідно відмінити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

#### *Тяжкі шкірні побічні реакції*

Повідомляли про розвиток тяжких шкірних побічних реакцій, які можуть мати летальний наслідок, включно з токсичним епідермальним некролізом (також відомим як синдром Лайелла), синдромом Стівенса – Джонсона та реакціями лікарського засобу з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), гострим генералізованим екзантематозним пустульозом (ГГЕП), у пацієнтів, які отримували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікування левофлоксацином слід попередити пацієнтів про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та проводити ретельний моніторинг стану. У разі появи перших ознак та симптомів, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити прийом левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулась серйозна реакція, така як синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта ні в якому разі не можна розпочинати повторно.

#### *Коливання рівня глюкози у крові*

Як і при застосуванні інших хінолонів, повідомляли про коливання рівня глюкози у крові, включно з випадками гіперглікемії та гіпоглікемії, частіше у людей літнього віку, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози у крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо пацієнт повідомляє про коливання рівня глюкози в крові, слід негайно припинити

застосування левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування антибактеріальним лікарським засобом не фторхінолонового класу.

### *Профілактика фотосенсибілізації*

Зафіксовано 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 отримували антагоністи вітаміну К*

Внаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне відношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали Лефлоцин® у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовуються одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Психотичні реакції*

Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включно з левофлоксацином. У рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді після прийому лише єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, при перших ознаках або симптомах прийом левофлоксацину слід негайно припинити та рекомендувати пацієнту звернутися до свого лікуючого лікаря. Слід розглянути альтернативне лікування антибактеріальним лікарським засобом не фторхінолонового класу 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, включно з левофлоксацином, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- вроджений синдром подовженого інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, антиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

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, включно з левофлоксацином, пацієнтам цих груп [див. розділи «Спосіб застосування та дози» (Пацієнти літнього віку), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування», «Побічні реакції»].

### *Периферична невропатія*

Зафіксовано випадки сенсорної або сенсомоторної периферичної поліневропатії у пацієнтів, які приймали хінолони або фторхінолони, що призводила до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які отримують левофлоксацин, слід проінформувати свого лікаря перед продовженням лікування, якщо наявні симптоми невропатії, зокрема біль, печіння, відчуття поколювання, оніміння та/або слабкість, щоб запобігти розвитку потенційно необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Гепатобіліарні порушення*

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

#### *Загострення myasthenia gravis*

Фторхінолони, включно з левофлоксацином, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з *myasthenia gravis*. У постмаркетинговому періоді у пацієнтів з *myasthenia gravis* із застосуванням фторхінолонів були асоційовані серйозні побічні реакції, включно з летальними випадками та станами, 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 протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії препарату мікроорганізмів. Якщо суперінфекція виникає під час терапії, слід вжити відповідних заходів.

#### *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 хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

#### *Аневризма аорти і дисекція (розшарування стінки) аорти та регургітація/недостатність клапана серця*

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми аорти і розшарування стінки аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, а також регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомляли про

випадки аневризми аорти і розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (включно з летальними випадками), та 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 варіантів терапії пацієнтам із обтяженим сімейним анамнезом (наявність аневризми або вродженої вади розвитку клапанів серця), пацієнтам із діагностованою аневризмою аорти та/або розшаруванням стінки аорти, або захворюванням клапанів серця, або при наявності інших факторів ризику, а саме:

- фактори ризику розвитку як аневризми аорти та розшарування стінки аорти, так і регургітації/недостатності клапана серця: захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит;
- фактори ризику розвитку аневризми аорти та розшарування стінки аорти: судинні захворювання, такі як артеріїт Такаюса або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності клапана серця: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми аорти і розшарування стінки аорти та їх розриву підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю у грудній клітці або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення задишки, нападу прискореного серцебиття або набряку живота чи нижніх кінцівок.

### *Гострий панкреатит*

У тих, хто приймає левофлоксацин, може виникнути гострий панкреатит. Пацієнти повинні бути поінформовані про характерні симптоми гострого панкреатиту. Їм слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення нудоти, нездужання, дискомфорту у животі, гострого болю в животі або блювання. Якщо є підозра на гострий панкреатит, потрібно припинити прийом лікарського засобу. При підтвердженні діагнозу не можна призначати левофлоксацин повторно. З обережністю слід застосовувати лікарський засіб пацієнтам з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Порушення з боку системи крові*

Застосування левофлоксацину може призводити до ураження 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 необхідно контролювати показники крові. У разі відхилень від норми слід припинити лікування левофлоксацином.

### *Вміст натрію*

Цей лікарський засіб містить 358 мг натрію на пляшку 100 мл та 537 мг натрію на пляшку 150 мл, що еквівалентно відповідно 18 % та 27 % від рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію для дорослої людини, яка становить 2 г.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Кількість досліджень застосування левофлоксацину у період вагітності обмежена. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив щодо репродуктивної токсичності. Однак через відсутність досліджень дії на організм людини та на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

#### Період годування груддю

Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо інформації про екскрецію левофлоксацину у грудне молоко, хоча інші фторхінолони проникають у грудне молоко. Через відсутність досліджень дії на організм людини та на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

#### Фертильність

Левофлоксацин не спричиняє погіршення 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 і 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.***

Препарат вводити внутрішньовенно повільно 1-2 рази на добу. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також від чутливості до препарату можливого збудника. Лікування левофлоксацином після початкового використання його внутрішньовенної форми може бути завершено застосуванням пероральної форми за умови прийнятності такого лікування для конкретного пацієнта. З урахуванням біологічної еквівалентності пероральної та парентеральної форм можливе однакове дозування.

#### *Дозування*

Пацієнти з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 50 мл/хвилину)

Показання	Добова доза (відповідно до ступеня тяжкості)	Загальна тривалість лікування <sup>1</sup> (відповідно до ступеня тяжкості)
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази на добу	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг 1 раз на добу	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз на добу	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і 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

<sup>1</sup>Тривалість лікування включає внутрішньовенне введення та прийом препарату перорально. Відповідно до стану пацієнта через кілька днів (зазвичай через 2-4 дні) можливий перехід від початкового внутрішньовенного введення до перорального прийому у тому ж дозуванні.

Пацієнти з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хвилину)

Таблиця 4

Режим дозування			
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
Кліренс креатиніну	перша доза: 250 мг	перша доза: 500 мг	перша доза: 500 мг
50-20 мл/хв	наступні: 125 мг/24 години	наступні: 250 мг/24 години	наступні: 250 мг/12 годин
19-10 мл/хв	наступні: 125 мг/48 годин	наступні: 125 мг/24 години	наступні: 125 мг/12 годин
< 10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД) <sup>1</sup>	наступні: 125 мг/48 годин	наступні: 125 мг/24 години	наступні: 125 мг/24 години

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

Пацієнти з порушенням функції печінки

Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться здебільшого нирками.

Пацієнти літнього віку

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

*Спосіб застосування*

Розчин для внутрішньовенного введення Лефлоцин® вводити повільно, внутрішньовенно, шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення 1 пляшки лікарського засобу Лефлоцин® (100 мл розчину для внутрішньовенного введення із 500 мг левофлоксацину) повинна

становити не менше 60 хвилин.

Несумісність з іншими інфузійними розчинами зазначена у розділі «Несумісність», а щодо сумісності див. розділ «Особливі заходи безпеки».

*Діти.*

Застосування лікарського засобу Лефлацин® протипоказано дітям та підліткам віком до 18 років, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

### **Передозування.**

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, найбільш серйозні ознаки, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину, розчину для інфузій, є симптоми з боку центральної нервової системи, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, подовження інтервалу QT.

Під час постмаркетингових досліджень спостерігали такі побічні дії з боку центральної нервової системи, як сплутаність свідомості, конвульсії, міоклонус, галюцинації та тремор.

*Лікування*

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

### **Побічні реакції.**

Нижче вказані побічні реакції класифіковані за системами органів та частотою виникнення: 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 ( $< 1/10000$ ), частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

*Інфекції та інвазії*

Нечасто: грибкові інфекції, включно з інфекціями, спричиненими грибками роду *Candida*; резистентність патогенних мікроорганізмів.

*Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи*

Нечасто: лейкопенія, еозинофілія.

Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Частота невідома: ураження кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію,

агранулоцитоз, гемолітичну анемію.

#### *Порушення з боку імунної системи*

Рідко: набряк Квінке, підвищена чутливість (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: анафілактичний шок<sup>1</sup>, анафілактоїдний шок<sup>1</sup>, (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Ендокринні розлади*

Рідко: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПСАДГ).

#### *Порушення обміну речовин, метаболізму*

Нечасто: анорексія.

Рідко: гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет; гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Психічні розлади\**

Часто: безсоння.

Нечасто: тривожність, сплутаність свідомості, нервозність.

Рідко: психотичні реакції (наприклад, із галюцинаціями, параноєю), депресія, ажитація, порушення сну, нічні жахи, делірій.

Частота невідома: психотичні розлади із загрозовою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»), манія.

#### *Неврологічні розлади\**

Часто: головний біль, запаморочення.

Нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія.

Рідко: судоми (див. розділ «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам'яті.

Частота невідома: периферична сенсорна невропатія (див. розділ «Особливості застосування»); периферична сенсомоторна невропатія (див. розділ «Особливості застосування»); паросмія, у тому числі аносія; дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

#### *Порушення з боку органів зору\**

Рідко: порушення зору, такі як затуманений зір (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: транзиторна втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт.

#### *Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату\**

Нечасто: вертиго.

Рідко: шум у вухах.

Частота невідома: втрата слуху, погіршення слуху.

#### *Серцеві розлади\*\**

Рідко: тахікардія, відчуття серцебиття.

Частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця; шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (спостерігається переважно у пацієнтів із факторами ризику пролонгації інтервалу QT); подовження інтервалу QT, зареєстроване за допомогою ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

#### *Судинні розлади\*\**

Часто: стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення: флебіт.

Рідко: артеріальна гіпотензія.

#### *Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Нечасто: задишка.

Частота невідома: бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

#### *Шлунково-кишкові розлади*

Часто: діарея, блювання, нудота.

Нечасто: біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор.

Частота невідома: геморагічна діарея, яка рідко може бути ознакою ентероколіту, включно з псевдомембранозним колітом (див. розділ «Особливості застосування»); панкреатит.

#### *Розлади гепатобіліарної системи*

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів (АлАТ/АсАТ, лужна фосфатаза, ГГТ).

Нечасто: підвищення рівня білірубіну в крові.

Частота невідома: жовтяниця і тяжкі ураження печінки, у тому числі випадки розвитку летальної гострої печінкової недостатності, насамперед у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»); гепатит.

#### *Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини<sup>2</sup>*

Нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз.

Рідко: реакції лікарського засобу з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), стійке медикаментозне висипання.

Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса - Джонсона, поліморфна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), реакції

фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри.

#### *Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини\**

Нечасто: артралгія, міалгія.

Рідко: ураження сухожилля (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання»), включно з тендинітом (наприклад, ахіллового сухожилля); м'язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів із *myasthenia gravis* (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: гострий некроз скелетних м'язів, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового сухожилля) (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

#### *Розлади з боку сечовидільної системи*

Нечасто: підвищення рівня креатиніну в крові.

Рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

#### *Загальні розлади та реакції у місці введення\**

Часто: стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення: реакція у місці інфузії (біль, почервоніння).

Нечасто: астенія.

Рідко: пірексія.

Частота невідома: біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці та кінцівках).

<sup>1</sup> Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

<sup>2</sup> Реакції слизових оболонок можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

\* Повідомляли про деякі випадки дуже рідкісних, тривалих (кілька місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні системи органів (у тому числі такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією і невралгією, втома, симптоми з боку психіки (включаючи порушення сну, тривожність, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки, порушення пам'яті та концентрації уваги, порушення слуху, порушення зору, смаку і запаху), пов'язаних із застосуванням хінолонів і фторхінолонів, незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

\*\* Повідомляли про випадки розвитку аневризми та розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (включно з летальними випадками), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

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

## Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

**Термін придатності.** 2 роки.

## **Умови зберігання.**

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

## **Несумісність.**

Розчин для інфузій Лефлоцин® 5 мг/мл не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад, гідрокарбонатом натрію), з іншими лікарськими засобами, крім лікарських засобів, вказаних у розділі «Особливі заходи безпеки».

## **Упаковка.**

По 100 мл, 150 мл у пляшці скляній або пляшці полімерній; по 1 пляшці в коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

## **Виробник.**

ТОВ «Юрія-Фарм», Україна.

## **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108.

Тел.: (044) 281-01-01.