

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## ЛЕВОФЛОКСАЦИН

(LEVOFLOXACIN)

### **Склад:**

діюча речовина: levofloxacin;

100 мл розчину містять левофлоксацину гемігідрату у перерахуванні на левофлоксацин 500 мг;

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

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин зеленувато-жовтого кольору.

### **Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A12.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Левофлоксацин – антибіотик широкого спектра дії з групи хінолонів. Левофлоксацин, як і інші фторовані хінолони, блокує бактеріальну ДНК-гіразу, внаслідок чого порушує функцію ДНК бактерій. Левофлоксацин активний щодо грампозитивних та грамнегативних патогенних мікроорганізмів, включаючи штами, резистентні до пеніцилінів, цефалоспоринів та/або аміноглікозидів. Розвиток резистентності може значно впливати на чутливість до препарату саме місцевих штамів; таким чином, при призначенні препарату бажано враховувати цю інформацію, особливо у випадку лікування тяжких інфекцій. Левофлоксацин має широкий спектр дії щодо мікроорганізмів як в умовах *in vitro*, так і *in vivo*: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Viridans group streptococci*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumonia*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas*

*fluorescens, Chlamydomphila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Acinetobacter anitratus, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Bordetella pertussis, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri et stuartii, Serratia marcescens, Clostridium perfringens.*

Подібно до інших фторхінолонів, левофлоксацин неактивний щодо спірохет.

*Фармакокінетика.*

Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

*Всмоктування.* При застосуванні внутрішньо левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. Пік концентрації його у плазмі крові спостерігається через 1 годину після прийому. Абсолютна біодоступність – майже 100 %. Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці у діапазоні 50-600 мг. Вживання їжі дещо впливає на всмоктування препарату.

*Розподіл.* Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумуляційний ефект левофлоксацину при дозуванні 500 мг 1 раз на добу практично відсутній. Існує незначна, але передбачувана його кумуляція при дозуванні 500 мг 2 рази на добу. Стабільні показники розподілу досягаються протягом 3 діб.

- *Розподіл у тканинах та рідинах організму. Розподіл у слизовій бронхів і секреті бронхіального епітелію.* Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій бронхів та секреті бронхіального епітелію при дозі вище 500 мг *per os* становила 8,3 та 10,8 мг/мл відповідно.

- *Розподіл у тканині легенів.* Максимальна концентрація левофлоксацину у тканині легенів при дозі понад 500 мг *per os* становила приблизно 11,3 мг/мл та досягалася протягом 4-6 годин після введення. Концентрація у легенях постійно перевищувала таку у плазмі крові.

- *Розподіл у спинномозковій рідині.* У спинномозкову рідину левофлоксацин проникає погано.

- *Розподіл у тканині простати.* Після перорального прийому 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати становили 8,7 мг/г, 8,2 мг/г та 2 мг/г відповідно через 2, 6 та 24 години; середнє співвідношення концентрації у простаті/плазмі – 1,84.

*Концентрація у сечі.* Середня концентрація левофлоксацину протягом 8-12 годин після одноразової дози 150 мг, 300 мг або 500 мг *per os* становила 44 мг/мл, 91 мг/мл та 200 мг/мл відповідно.

*Метаболізм.* Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється зі сечею.

*Виведення.* Після застосування внутрішньо левофлоксацин виводиться з плазми крові

дещо повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % введеної дози).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Бактеріальні запальні процеси, спричинені чутливими до препарату бактеріями:

- 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 препаратів.

#### ***Протипоказання.***

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

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

*Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)*

Левофлоксацин не виявив будь-яких фармакокінетичних взаємодій із теофіліном в одному клінічному дослідженні. Помітне зниження церебрального судомного порога може спостерігатися при застосуванні хінолонів одночасно з теофіліном, НПЗП або іншими препаратами, які знижують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену приблизно на 13 % вища, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

*Пробенецид і циметидин* мають статистично достовірний вплив на елімінацію левофлоксацину; нирковий кліренс левофлоксацину знижувався циметидином (24 %) і пробенецидом (34 %). З обережністю слід застосовувати левофлоксацин одночасно з

препаратами, які впливають на секрецію ниркових каналців (пробенецид і циметидин), особливо пацієнтам із порушеннями функції нирок.

### *Циклоспорин*

Період напіввиведення циклоспорину зростає на 33 %, коли він вводиться одночасно з левофлоксацином.

### *Антагоністи вітаміну К*

Внаслідок можливого виникнення кровотечі у пацієнтів, які приймають левофлоксацин у комбінації з будь-яким антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), показники коагуляційних тестів слід контролювати, якщо ці препарати застосовують одночасно.

Фармакокінетика левофлоксацину не змінювалася при сумісному введенні разом із такими препаратами: кальцію карбонатом, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином, варфарином.

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

Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що подовжують інтервал QT (у т. ч. антиаритмічні засоби класів IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби).

### *Теофілін*

Левофлоксацин 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 відзначається ніякого клінічно значущого впливу на фармакокінетику левофлоксацину при застосуванні його разом з такими лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

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»).

### *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, а іноді на декілька систем одразу (опорно-рухову, нервову, психіку 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.

Пацієнтам із вираженим атеросклерозом судин головного мозку, порушенням мозкового кровообігу слід бути обережними при застосуванні препарату. У випадку розвитку побічних ефектів, особливо реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) та алергічних реакцій, що можуть виникати після першого ж прийому препарату, застосування левофлоксацину необхідно припинити.

### *Тривалість введення*

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

Для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність виникнення супутньої резистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування відомих або підозрюваних інфекцій, спричинених MRSA, за винятком випадків, коли лабораторні результати підтвердили чутливість мікроорганізму до левофлоксацину (антибактеріальні засоби, зазвичай рекомендовані для лікування інфекцій, спричинених MRSA, не можуть бути застосовані).

### *Інфекції, спричинені кишковою паличкою (*Escherichia coli*)*

Резистентність *E. coli* - найчастішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів - до фторхінолонів варіює у різних країнах Європейського Союзу. Лікарям, які призначають терапію, рекомендується враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

### *Легенева форма сибірської виразки*

Рекомендації щодо застосування людям ґрунтуються на даних чутливості *Bacillus anthracis in vitro*, на експериментальних даних, отриманих під час досліджень на тваринах та на обмежених даних щодо людей. Лікарям слід звертатись до національних і/або міжнародних узгоджених документів щодо лікування сибірської виразки.

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

Через можливе підвищення показників коагуляційних проб (протромбінового часу/міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)) і/або кровотечу у пацієнтів, які отримують фторхінолони, в тому числі левофлоксацин, у комбінації з антагоністами вітаміну К

(наприклад, із варфарином), у випадку одночасного застосування цих двох груп лікарських засобів слід здійснювати моніторинг результатів коагуляційних проб (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворим з вираженими порушеннями функції нирок, а також з вираженим атеросклерозом судин головного мозку, порушеннями мозкового кровообігу слід бути обережними при застосуванні препарату.

Протягом усього курсу лікування необхідно контролювати функцію нирок і печінки.

При застосуванні препарату слід утримуватись від вживання алкоголю.

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненому пневмококами, левофлоксацин може не дати оптимального терапевтичного ефекту.

При нозокоміальних інфекціях, спричинених *Ps. Aeruginosa*, та при тяжких випадках пневмококової пневмонії може знадобитися комбінована терапія.

### *Тендиніт і розрив сухожилля*

Тендиніт і розрив сухожилля (не обмежуючись ахілловою сухожиллям), іноді двобічний, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією цілісних органів та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування препаратом слід припинити, а також слід розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену(и) кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

### *Міоклонус*

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які застосовували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. При першій появі міоклонусу левофлоксацин слід негайно відмінити та розпочати відповідне лікування.

### *Розлади з боку крові*

Під час лікування левофлоксацином може розвинути 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.

### *Захворювання, спричинені Clostridium difficile*

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або з домішками крові під час або після лікування

препаратом (у тому числі через декілька тижнів після лікування), може свідчити про хворобу, асоційовану з *Clostridium difficile*. 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. Якщо є підозра на псевдомембранозний коліт, терапію препаратом слід негайно відмінити та без зволікань розпочати симптоматичне та специфічне лікування. У цій клінічній ситуації протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику.

#### *Пацієнти зі схильністю до судом*

Хінолони можуть знижувати поріг судомної активності та провокувати виникнення судом. Левофлоксацин протипоказаний для застосування 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»). Якщо виникають напади судом, левофлоксацин потрібно відмінити.

#### *Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази*

Пацієнти з латентною або розвинутою недостатністю активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій, якщо їх лікують хінолоновими антибактеріальними препаратами. Таким чином, призначати левофлоксацин цим пацієнтам потрібно з обережністю, контролюючи потенційну появу гемолізу.

#### *Профілактика реакції фоточутливості*

Зафіксовано випадки фоточутливості на тлі застосування левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам, які приймають левофлоксацин, слід уникати впливу інтенсивного сонячного світла та ультрафіолетового випромінювання (лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому лікарського засобу для запобігання фоточутливості.

#### *Психотичні реакції*

У пацієнтів, які отримували хіноліни, включаючи левофлоксацин, спостерігалось виникнення психотичних реакцій. Дуже рідко вони призводили до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді навіть після прийому єдиної дози левофлоксацину.

У випадку розвитку психотичних реакцій препарат слід відмінити. З обережністю необхідно призначати левофлоксацин пацієнтам із психічними порушеннями, у тому числі в анамнезі.

#### *Ниркова недостатність*

Левофлоксацин виводиться в основному нирками, тому для пацієнтів з нирковою недостатністю потрібна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Реакції гіперчутливості*

Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції

підвищеної чутливості (у тому числі ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок), навіть після першого застосування. При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно припинити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

#### *Тяжкі реакції з боку шкіри*

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі реакції з боку шкіри, в тому числі токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона та реакції лікарського засобу з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя чи летальними. При призначенні препарату пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно їх відстежувати. У разі виникнення ознак та симптомів, які вказують на такі реакції, слід негайно припинити лікування левофлоксацином і розглянути альтернативне лікування. Якщо при застосуванні левофлоксацину у пацієнта виникли такі реакції, як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або DRESS, то такому пацієнту ні в якому разі не слід повторно призначати лікування левофлоксацином.

#### *Зміна рівня глюкози у крові*

При застосуванні хінолонів, особливо пацієнтам із цукровим діабетом, які одночасно приймали пероральні гіпоглікемічні засоби (у т. ч. глібенкламід) або інсулін, повідомляли про зміни рівня глюкози в крові (гіперглікемію і гіпоглікемію). Спостерігалися випадки гіпоглікемічної коми. Пацієнтам із цукровим діабетом необхідно проводити контроль рівня цукру в крові.

#### *Подовження інтервалу QT*

При прийомі фторхінолонів повідомляли про випадки подовження інтервалу QT. Слід дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT:

- синдром вродженого або набутого подовженого інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (у тому числі антиаритмічних засобів класів IA і III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотичних лікарських засобів);
- порушення балансу електролітів (у т. ч. гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку і жінки молодшого віку можуть бути більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. Тому застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, цій групі пацієнтів слід з обережністю.

#### *Аневризма та розшарування аорти та регургітація/недостатність клапана серця*

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів



після прийому фторхінолонів. У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітацією/недостатністю будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Побічні реакції»).

Таким чином, фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки користі/ризiku та після розгляду інших варіантів терапії у пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом захворювання аневризмою або вродженої хвороби серцевих клапанів, або у пацієнтів з діагнозом аневризми аорти та/або розшарування аорти або захворювання серцевих клапанів, або при наявності факторів ризику або умов, що спричиняють:

- як аневризму аорти, так і розшарування та регургітацію/недостатність серцевих клапанів (наприклад, порушення з боку сполучної тканини, такі як синдром Марфана, або синдром Елерса-Данло, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково:

- при аневризмі та розшаруванні 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 виникнення аневризми та розшарування аорти та їх розриву також може підвищуватися у пацієнтів, які одночасно застосовують системні кортикостероїди.

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

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися до лікаря у разі виникнення гострої задишки, нового нападу прискореного 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 лікуються препаратом, необхідно проінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Гепатобіліарні розлади*

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про випадки некрозу печінки, аж до печінкової недостатності, що загрожувала життю, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або біль у ділянці живота.

### *Загострення міастенії гравіс*

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

#### *Порушення зору*

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

#### *Суперінфекція*

Застосування левофлоксацину, особливо протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії лікарського засобу мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосовувати належні заходи.

#### *Вплив на лабораторні дослідження*

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати за допомогою більш специфічних методів.

#### *Допоміжні речовини*

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

#### *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.

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 тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автотранспортом або іншими механізмами).

### **Спосіб застосування та дози.**

Перед застосуванням необхідно провести пробу на чутливість

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. Введення препарату необхідно продовжувати не менше 48-72 годин після зникнення клінічних ознак захворювання. Левофлоксацин, розчин для інфузій, призначений тільки для повільного внутрішньовенного введення, його слід застосовувати 1-2 рази на добу. Тривалість введення повинна бути не менше 30 хвилин для дози 250 мг або не менше 60 хвилин для дози 500 мг.

Дозування для пацієнтів із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ( $CL_{CR}$ )  $\geq 50$  мл/хв)

Показання	Добова дозова схема, тривалість лікування*
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази на добу, 7-14 діб
Гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз на добу, 7-10 діб
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу, 28 діб
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500 мг 1-2 рази на добу, 7-14 діб
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.

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, для хворих із послабленою функцією нирок дозу можна зменшити.

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок ( $CL_{CR} < 50$  мл/хв)

$CL_{CR}$	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)
-----------	---

50-20 мл/хв	перша доза: 250 мг, наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг, наступні: 250 мг/24 год	перша доза: 500 мг, наступні: 250 мг/12 год
19-10 мл/хв	перша доза: 250 мг, наступні: 125 мг/48 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/12 год
< 10 мл/хв (у тому числі при гемодіалізі та ХАПД <sup>1</sup> )	перша доза: 250 мг, наступні: 125 мг/48 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/24 год

<sup>1</sup> Додаткових доз після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу не потрібно.

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки коригування дози препарату не потрібно, оскільки левофлоксацин метаболізується печінкою незначною мірою та екскретується в основному нирками.

Для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок коригування дози препарату не потрібно.

Левофлоксацин вводиться *повільно* внутрішньовенно, шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення одного флакона препарату (100 мл розчину для в/в введення з 500 мг левофлоксацину) має становити не менше 60 хвилин для дози 250 мг, рекомендована швидкість введення розчину для інфузій для дози 250 мг – 30 хвилин.

Відповідно до стану пацієнта через кілька днів можливим є перехід від внутрішньовенного введення до перорального прийому з тим же дозуванням.

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 натрію хлориду;
- 5 % моногідрат глюкози;
- 2,5 % глюкоза у розчині Рінгера;
- багатокомпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти).

При послідовних інфузіях левофлоксацину та інших лікарських засобів не можна вводити їх в одну вену.

Після розкриття флакона залишки препарату слід утилізувати.

*Діти.*

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

### **Передозування.**

*Симптоми:* сплутаність свідомості, запаморочення, тремор, порушення свідомості та судомні напади, міоклонус, пролонгація інтервалу QT або посилення проявів інших побічних реакцій. У постмаркетинговий період застосування левофлоксацину спостерігалися ефекти з боку ЦНС, у тому числі сплутаність свідомості, судоми, галюцинації і 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 непереривного амбулаторного перитонеального діалізу (НАПД); специфічного антидоту не існує.

### **Побічні реакції.**

Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за системами органів та частотою виникнення. Частота виникнення класифікується таким чином: 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 (не може бути оцінена за наявними даними).

У кожній групі побічні реакції подано у порядку зменшення їхньої тяжкості.

*Інфекції та інвазії:* нечасто – грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, розмноження інших резистентних мікроорганізмів.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* нечасто – еозинофілія, лейкопенія; рідко – нейтропенія, тромбоцитопенія, що може спричинити схильність до крововиливів або кровотеч; частота невідома – порушення функції кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, агранулоцитоз, гемолітична анемія, панцитопенія.

*З боку імунної системи:* рідко – ангіоневротичний набряк, гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – анафілактичний шок, анафілактоїдний шок, які можуть іноді виникати навіть після застосування першої дози (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку ендокринної системи:* рідко – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

*З боку травного тракту та метаболізму:* нечасто – анорексія; рідко – гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет; частота невідома – гіперглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку психіки\*:* часто – безсоння; нечасто – тривожність, сплутаність свідомості,

нервовість; рідко – психотичні реакції (у т. ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, патологічні сновидіння, нічні жахи; частота невідома – психотичні розлади зі самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування»), манія.

*З боку ЦНС\**: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість, тремор, дисгевзія; рідко – судоми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія; частота невідома – периферична сенсорна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), периферична сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»), паросмія, включаючи аносмію, дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

*З боку органів зору\**: рідко – зорові порушення, такі як затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату\**: нечасто – вертиго; рідко – шум у вухах; частота невідома – порушення слуху, втрата слуху.

*З боку серцево-судинної системи\*\**: рідко – тахікардія, відчуття серцебиття; частота невідома – шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця; шлуночкова аритмія та аритмія типу *torsade de pointes* (переважно в пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT), артеріальна гіпотензія, пролонгація QT-інтервалу, колапс, васкуліт, флебіт.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*: нечасто – задишка; частота невідома – бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту*: часто – діарея, блювання, нудота; нечасто – біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор; частота невідома – діарея геморагічна, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи*: часто – підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ); нечасто – підвищення білірубіну в крові; частота невідома – жовтяниця та тяжкі ураження печінки, включаючи випадки розвитку гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із важкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*: нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, почервоніння шкіри, гіпергідроз; рідко – реакції лікарського засобу з еозинофілією та системними синдромами (DRESS), локальний медикаментозний висип; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, реакції фоточутливості, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитопластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини\**: нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожиль (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), у тому

числі тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію *gravis*; частота невідома – рабдоміоліз, розрив сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* нечасто – підвищені показники креатиніну в сироватці крові; рідко – гостра ниркова недостатність (наприклад, унаслідок інтерстиціального нефриту).

*Загальні розлади та реакції у місці введення\*:* часто – реакція у місці введення, включаючи почервоніння та біль; нечасто – астенія; рідко – підвищення температури тіла; частота невідома – загальна слабкість, біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках); як і при застосуванні інших фторхінолонів, можливі напади порфірії у пацієнтів із порфірією.

\* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявних факторів ризику, повідомляли про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька одразу, системи організму та органи чуття (у тому числі реакції, такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху).

\*\* У пацієнтів, які отримували фторхінолони, зафіксовано випадки виникнення аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого із клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

-

#### Опис окремих побічних реакцій

При застосуванні фторхінолонів повідомлялося про тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгію та порушення концентрації уваги як потенційні аспекти тривалих і інвалідизуючих побічних реакцій.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

#### **Термін придатності.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Невикористаний лікарський засіб, що залишається, необхідно знищити.

**Несумісність.**

Левовфлоксацин не можна змішувати з гепарином або розчинами, що мають лужну реакцію (наприклад із розчином натрію бікарбонату), з іншими лікарськими засобами, окрім лікарських засобів, вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.** По 100 мл препарату в контейнерах. По 1 контейнеру у полівінілхлоридній плівці разом з інструкцією для медичного застосування в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Євролайф Хелткеар Пвт. Лтд.

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

Хашра № 520, Бхагванпур, Руркі, Харідвар, Уттаракханд, Індія.

**Заявник.**

Ананта Медікеар Лтд.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Роад, Фулхам, Лондон, Велика Британія.