

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОКСАЦИН

(LEVOFLOXACIN)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 мл розчину для інфузій містить: левофлоксацину гемігідрат еквівалентно левофлоксацину - 5 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин зеленувато-жовтого забарвлення.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та мінімальною інгібуючою (пригнічувальною) концентрацією (МІК (МПК)).

Механізм резистентності. Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyrA*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між

левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Контрольні точки

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

Клінічні граничні значення МІК левофлоксацину (версія 10.0, 01-01-2020).

Таблиця 1

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteries</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> Coagulase-negative staphylococci	≤ 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> and <i>urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0.5 мг/л	> 1 мг/л
Фармакокінетичні-фармакодинамічні граничні значення (не пов'язані з видами)	≤ 0.5 мг/л	> 1 мг/л

¹ тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів

² Сприйнятливість можна визначити на основі чутливості до ципрофлоксацину

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для вибраних видів. Бажано отримати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що корисність препарату, 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, для яких набута (вторинна) резистентність може бути проблематичною

Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus метицилін-резистентний*

Coagulase-negative *Staphylococcus spp*

Аеробні грамнегативні бактерії:

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Анаеробні бактерії:

Bacteroides fragilis

Природно резистентні штами

Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecium

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

Фармакокінетика.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 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 препарату, 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 щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

-

Лінійність

Для левофлоксацину характерна лінійна фармакокінетика у діапазоні 50–1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а періоди напіввиведення збільшуються, як видно з таблиці 1.

Таблиця 1.

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.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- негоспітальна пневмонія*;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин*;
- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: профілактика після контактів та 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 будь-якого компонента препарату, до левофлоксацину або до інших хінолонів. 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.

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Левофлоксацин не

виявив будь-яких фармакокінетичних взаємодій з теофіліном (який є маркерним субстратом для ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2. Можливе помітне зниження церебрального судомного порога при введенні хінолонів одночасно з теофіліном, НПЗЗ або іншими препаратами, що знижують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин. Проявляють статистично достовірний вплив на елімінацію левофлоксацину; нирковий кліренс левофлоксацину знижувався при застосуванні з циметидином (24 %) і пробенецидом (34 %). Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, випробуваних у ході дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. З обережністю слід вводити левофлоксацин одночасно з препаратами, що впливають на секрецію ниркових канальців (пробенецид і циметидин), особливо пацієнтам із порушеною функцією нирок.

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

Антагоністи вітаміну К. У пацієнтів, які одночасно лікувалися левофлоксацином та антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином), повідомляли про подовження протромбінового часу (підвищення рівня міжнародного нормалізованого відношення/зниження показнику протромбіну за Квіком) та/або навіть виникнення кровотеч. Зокрема такі кровотечі можуть бути тяжкими. У зв'язку з цим необхідно контролювати показники згортання крові у пацієнтів, які проходять лікування антагоністами вітаміну К (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, здатні подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди, антипсихотики).

Фармакокінетика левофлоксацину не змінювалася при сумісному введенні з кальцію карбонатом, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином, варфарином.

Не відзначається впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є субстратом ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Не рекомендується застосування левофлоксацину одночасно з *алкоголем*.

При одночасному застосуванні із *глюкокортикоїдами* підвищується ризик розриву сухожилля.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування лікарського засобу пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів. Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризиків.

Пацієнтам із вираженим атеросклерозом судин головного мозку, порушеннями мозкового кровообігу слід бути обережними при застосуванні препарату.

Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, **особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів** після застосування фторхінолонів. **Повідомляти про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).**

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи **вродженою вадою серцевих клапанів**, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або **захворюванням серцевого клапана**, або при наявності інших факторів ризику або сприятливих умов:

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

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам 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.

Ниркова недостатність.

Левофлоксацин виводиться в основному нирками, тому пацієнтам з нирковою недостатністю потрібна корекція дози.

Протягом усього курсу лікування необхідно контролювати функцію нирок і печінки. У разі розвитку побічних ефектів, особливо з боку центральної нервової системи (ЦНС) та алергічних реакцій, що можуть виникнути після першого прийому препарату, необхідно відмінити застосування левофлоксацину.

Пацієнти зі схильністю до судом.

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом.

Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Як у випадку з іншими

хінолонами, левофлоксацин слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, або при одночасному прийомі лікарських засобів, що знижують церебральний судомний поріг, такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Одночасне лікування фенбуфеном та подібними нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або препаратами, що знижують церебральний судомний поріг, такими як теофілін, також вимагає обережності. У разі появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Реакції фоточутливості.

Під час лікування левофлоксацином повідомляли про реакції фоточутливості.

З метою попередження виникнення реакцій фоточутливості пацієнтам, які приймають левофлоксацин, слід уникати сонячного опромінення та дії УФ-променів (лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) через можливу фотосенсибілізацію під час прийому левофлоксацину або протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

Резистентність.

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

Частим збудником інфекцій сечовивідних шляхів може бути резистентна до левофлоксацину *Escherichia coli*, що слід взяти до уваги, призначаючи левофлоксацин пацієнтам із захворюваннями сечовивідних шляхів. Лікарям, які призначають терапію, рекомендується враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Легенева форма сибірської виразки

Клінічна практика базується на дослідженнях чутливості *Bacillus anthracis in vitro*, 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.

Тривалість інфузії

Необхідно дотримуватися рекомендованої швидкості введення розчину для інфузій – не менше 30 хвилин для дози 250 мг та 60 хвилин для дози 500 мг. Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузії можливі тахікардія та тимчасове збільшення артеріального тиску. У рідкісних випадках може спостерігатися, як наслідок, різке зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину (*l*-ізомеру офлоксацину) спостерігається виражене зниження артеріального тиску, введення слід негайно припинити.

Тендиніт та розрив сухожиль.

У поодиноких випадках у пацієнтів може виникати тендиніт. Розвиток тендиніту та розрив сухожиль (зокрема, але не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді з обох сторін, можуть спостерігатися вже впродовж перших 48 годин після початку лікування хінолонами або фторхінолонами, причому про такі випадки повідомляли також через кілька місяців після завершення застосування препарату. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль є підвищеним у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням 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) слід 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. При першій появі міоклонусу левофлоксацин слід негайно відмінити та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile.

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або з домішками крові під час або після лікування препаратом може свідчити про захворювання, асоційоване з *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якого є псевдомембранозний коліт. Якщо підозрюється псевдомембранозний коліт, терапію препаратом слід негайно відмінити та без зволікання розпочати симптоматичне та специфічне лікування (наприклад, ванкомицином). У цій клінічній ситуації протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику кишечника.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Пацієнти з латентною або розвинутою недостатністю активності глюкозо-6-фосфат дегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій, якщо їх лікують хінолоновими антибактеріальними препаратами. У зв'язку з цим у разі необхідності застосування левофлоксацину за цими пацієнтами слід здійснювати нагляд щодо можливого виникнення гемолізу.

Загострення міастенії гравіс. Фторхінолони, в тому числі левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з міастенією гравіс. У післяреєстраційному періоді у пацієнтів з міастенією гравіс із застосуванням фторхінолонів були асоційовані серйозні побічні реакції, в тому числі легенева недостатність, що потребувала респіраторної підтримки, та летальні наслідки. Левофлоксацин не рекомендується до застосування пацієнтам з відомою міастенією гравіс в анамнезі.

Психотичні реакції.

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

Тяжкі шкірні побічні реакції.

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

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

Якщо у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як SJS, TEN або DRESS із застосуванням левофлоксацину, лікування левофлоксацином не слід відновлювати у цього пацієнта у будь-який час.

Пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну К.

Пацієнтам, які застосовують антагоністи вітаміну К, слід контролювати показники згортання крові при одночасному прийомі левофлоксацину та антагоністів вітаміну К (варфарин) через потенційний ризик збільшення показників згортання крові (протромбіновий час/МНВ) та/або кровотечі.

Реакції гіперчутливості.

Левофлоксацин може спричинити серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (такі як ангіоневротичний набряк, аж до анафілактичного шоку), навіть після застосування початкової дози. У цьому випадку пацієнтам слід припинити лікування негайно і звернутися до лікаря.

Дисглікемія

Як і при застосуванні усіх хінолонів, при застосуванні левофлоксацину повідомляли про відхиленнях рівня глюкози у крові (у тому числі, про гіпер- та гіпоглікемію), як правило, у діабетиків, які одночасно проходять лікування певним пероральним антидіабетичним засобом (наприклад глібенкламід) або інсуліном. Відомі випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів, які страждають на цукровий діабет, рекомендується здійснювати ретельний контроль рівня глюкози у крові.

Подовження інтервалу QT.

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з

відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як, наприклад:

- вроджений або набутий синдром подовження інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, що подовжують інтервал QT (у тому числі антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- літній вік пацієнта;
- хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки більш чутливі до препаратів, що подовжують інтервал QT. Тому слід з обережністю використовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, у цих групах пацієнтів.

Периферична нейропатія.

Повідомляли про випадки сенсорної або сенсомоторної периферичної нейропатії, що призводила до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, такі як болі, відчуття печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб попередити виникнення незворотного стану.

Опіати.

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, і тому можливий хибно-негативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Гепатобіліарні порушення. Повідомляли про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, іноді летальної, при прийомі левофлоксацину, 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 симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж або болі в ділянці живота.

Гострий панкреатит.

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід інформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, повинні бути негайно обстежені лікарем. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити, у разі підтвердження не слід поновлювати прийом левофлоксацину. Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Розлади з боку крові

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

Тривалі, інвалідизуючі і 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 побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька одразу, систем організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психічну та органи чуття). Застосування препарату слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря.

Натрій.

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

Порушення зору.

Якщо спостерігається порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Побічні реакції», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Суперінфекція.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності або годування груддю препарат протипоказаний.

Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, обмежені. Дослідження тварин не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну токсичність. Через відсутність досліджень з участю людей (а дані експериментів, проведених на тваринах, вказують на ризик можливого пошкодження фторхінолонами хрящової тканини навантажених суглобів у тварин, що ростуть) Левофлоксацин не можна призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря. При необхідності застосування препарату у період годування груддю необхідно припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

У деяких пацієнтів препарат може спричинити головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, безсоння, порушення зору, сплутаність свідомості, розлади руху, тому слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами, що вимагають підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Левофлоксацин слід застосовувати негайно (протягом 3 годин) після перфорації гумової пробки, щоб запобігти бактеріальному зараженню. Захист від світла при інфузії не потрібний.

При кімнатному освітленні розчин для внутрішньовенного введення можна зберігати щонайбільше протягом 3 діб без захисту від світла.

Лікарський засіб призначений тільки для одноразового використання.

Перед використанням розчин необхідно оглянути. Використовувати слід тільки прозорий розчин, вільний від часток.

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

Розчин для інфузій Левофлоксацин вводиться внутрішньовенно повільно 1-2 рази на добу. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до препарату можливого збудника. Лікування препаратом Левофлоксацин після початкового використання його внутрішньовенної форми може бути завершено застосуванням пероральної форми за умови прийнятності такого лікування для конкретного пацієнта. Враховуючи біоеквівалентність парентеральних і пероральних лікарських форм, можна використовувати однакову їх дозу.

Рекомендоване дозування для дорослих із нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хвилину.

Таблиця 2

Показання	Доза, мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування
Негоспітальна пневмонія	500	1-2 рази	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500	1 раз	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1 раз	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500	1-2 рази	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500	1 раз	8 тижнів

Відповідно до клінічного стану пацієнта через кілька днів (як правило від 2 до 4 днів) можливий перехід від початкового внутрішньовенного введення до перорального прийому левофлоксацину у тому ж дозуванні.

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, для пацієнтів із порушенням

функції нирок дозу слід зменшити.

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

Таблиця 3

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
50–20 мл/хв	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/ 24 години	перша доза - 500 мг наступні - 250 мг/ 24 години	перша доза - 500 мг наступні - 250 мг/ 12 годин
19–10 мл/хв	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/ 48 годин	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/ 24 години	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/ 12 годин
< 10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД ¹)	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/ 48 годин	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/ 24 години	перша доза - 500 мг наступні - 125 мг/ 24 години

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

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці.

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

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.

Змішування з іншими розчинами для інфузій

Левофлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

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

Діти.

Застосування препарату протипоказано дітям (віком до 18 років), оскільки не виключене ураження 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, розчин для інфузій, є симптоми з боку центральної нервової системи, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, міоклонус, галюцинації, тремор, нудота, ерозія слизових оболонок, подовження інтервалу QT.

Лікування. У випадках передозування проводити симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз, не є ефективним для видалення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не може бути оцінена, виходячи з наявних даних).

В кожній групі побічні реакції подано в порядку зниження проявів.

Класифікація за органами і системами	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Невідомо (не може бути оцінена, виходячи з наявних даних)
Інфекції та інвазії		Грибкові інфекції, включаючи інфекцію, спричинену грибами роду <i>Candida</i> Резистентність патогенних мікроорганізмів		

З боку кровоносної та лімфатичної системи		Лейкопенія Еозинофілія	Тромбоцитопенія Нейтропенія	Порушення функції кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію
З боку імунної системи			Ангіоневротичний набряк Гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)	Анафілактичний шок ^a Анафілактоїдний шок ^a (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку метаболізму та харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, в основному, у пацієнтів, хворих на цукровий діабет Гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)	Гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»)
Психічні розлади*	Безсоння	Тривожність Сплутаність свідомості Нервозність	Психотичні реакції (наприклад з галюцинаціями, параноєю) Депресія Ажитація Делірій Незвичайні сновидіння Нічні кошмари	Психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (див. розділ «Особливості застосування»). Манія
З боку нервової системи*	Головний біль Запаморо-чення	Сонливість Тремор Дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку)	Судоми (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування») Парестезія Порушення пам'яті	Периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування») Порушення нюху (паросмія), включаючи аносмію (відсутність нюху) Дискінезія (порушення координації рухів) Екстрапірамідні розлади Агевзія Синкопе (непритомність) Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія. Міоклонус

З боку органів зору*			Зорові порушення, такі як затуманення зору (див. «Особливості застосування»)	Тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт, неврит зорового нерва
З боку органів слуху та рівноваги*		Вертиго	Шум у вухах	Втрата слуху Порушення слуху
З боку серця**			Тахікардія Відчуття серцебиття	Шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця Шлуночкова аритмія типу torsade de pointes (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»)
З боку судин**	Стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення: Флебіт		Гіпотонія	
З боку дихальної системи		Задишка (диспное)		Бронхоспазм Алергічний пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея Блювання Нудота	Біль у животі Диспепсія Здуття живота Запор		Геморагічна діарея, що у дуже рідких випадках може свідчити про ентероколіт, у т.ч. псевдомембранозний (див. розділ «Особливості застосування») Панкреатит

З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/ АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	Підвищення рівня білірубіну в крові		Жовтяниця і тяжкі ураження печінки, у тому числі випадки розвитку летальної гострої печінкової недостатності, у першу чергу у хворих із тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування») Гепатит
З боку шкіри та підшкірних тканин ^b		Висипання Свербіж Кропив'янка Гіпергідроз	Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування») Сстійкі медикаментозні висипання	Токсичний епідермальний некроліз Синдром Стівенса-Джонсона Поліморфна еритема Реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування») Лейкоцитокластичний васкуліт Стоматит. Гіперпігментація шкіри
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини*		Артралгія Міалгія	Ураження сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля) М'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію гравіс (див. розділ «Особливості застосування»)	Рабдоміоліз Розрив сухожиль (наприклад ахіллового сухожилля) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), Розрив зв'язок Розрив м'язів Артрит

З боку нирок та сечовидільної системи		Підвищені показники креатиніну в сироватці крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні розлади та реакції в місці введення*	Стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення: Реакція у місці інфузії (біль, почерво-ніння)	Астенія	Гарячка	Біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках)
З боку ендокринної системи			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)	

^a Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

^b Реакції з боку шкіри та слизової оболонки іноді можливі навіть після застосування першої дози препарату.

*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) (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші небажані побічні ефекти, що асоціюються з прийомом фторхінолонів:

- напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомляли про випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Опис окремих побічних реакцій

Повідомлялося про тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгію та порушення концентрації уваги, як потенційні аспекти тривалих та інвалідизуючих побічних реакцій, індукованих фторхінолонами.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад з гідрокарбонатом натрію), з іншими препаратами, крім лікарських засобів, вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 100 мл у флаконі, 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

«Юнік Фармасьютикал Лабораторіз» (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.»).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ділянка № 4, Фаза-IV, Джі. Ай. Ді. Сі. Індастріал Естейт, місто Панолі - 394 116, округ Бхарух, Індія.