

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЛЕВОПРО®**

**(LEVOPRO®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* левофлоксацин;

100 мл розчину містить левофлоксацину напівгідрату еквівалентно левофлоксацину 500 мг;

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

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

При випуску: прозорий світло-жовтий розчин.

Для терміну придатності: прозорий розчин від світло-жовтого до світло-коричневого кольору.

### **Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

Механізм дії. Левофлоксацин як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів діє на комплекс ДНК-гірази та топоізомерази 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) і мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК).

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

#### Контрольні точки

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

Таблиця 1

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

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> коагулазонегативні	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>1</sup>	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>M. 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 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

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

<sup>2</sup> Сприйнятливості залежить від чутливості до ципрофлоксацину.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів. Бажано отримати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що користь засобу, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

### Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії:

*Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метициліночутливі, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* групи C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії:

*Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаеробні бактерії:

*Peptostreptococcus*.

Інші:

*Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

-

### Види, які можуть набувати резистентності

Аеробні грампозитивні бактерії:

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метициліночутливі\*, коагулазонегативні *Staphylococcus spp.*

Аеробні грамнегативні бактерії:

*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Анаеробні бактерії:

*Bacteroides fragilis*.

### Природно резистентні штами

Аеробні грампозитивні бактерії:

*Enterococcus faecium*.

\* Метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus*, імовірно, буде також резистентний до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

## Фармакокінетика.

### Абсорбція.

Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1-2 години. 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 або 2 рази на добу.

### Розподіл.

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. 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 до слизової оболонки бронхів, рідини епітеліальної вистилки, альвеолярних макрофагів, тканин легенів, шкіри (вмісту пухирів), тканин передміхурової залози та сечі. Однак 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 з сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хіральної структури.

### Виведення.

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози). 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 взаємозамінність цих шляхів (перорального та внутрішньовенного).

### Лінійність.

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

### Особливі групи пацієнтів.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Порушення функції нирок впливає на фармакокінетику левофлоксацину. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а періоди напіввиведення збільшуються, як

видно з наведеної нижче таблиці 2.

Таблиця 2

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразової пероральної дози 500 мг

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-49	50-80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (год)	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.

Статеві відмінності.

Окремий аналіз щодо пацієнтів жіночої та чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Не існує доказів того, що ці статеві 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.

\* При вказаних інфекціях левофлоксацин слід призначати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендовані для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним або неможливим.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактерійних засобів.

##### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- епілепсія;
- ушкодження сухожилів, пов'язане з попереднім застосуванням фторхінолонів;
- період вагітності або годування груддю;
- дитячий вік (до 18 років).

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

#### Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин.

##### *Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби*

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном і нестероїдними протизапальними препаратами та іншими речовинами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при застосуванні з фенбуфеном приблизно на 13 % вища, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

##### *Пробенецид і циметидин.*

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, малоймовірно, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю ставитися до одночасного прийому левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

##### *Інша інформація.*

На фармакокінетику левофлоксацину при одночасному з ним застосуванні не спричиняють ніякого клінічно значущого впливу такі лікарські засоби: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

#### Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби.

##### *Циклоспорин.*

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

##### *Антагоністи вітаміну К.*

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне

нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

*Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.*

Левовфлоксацин, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)).

*Глюкокортикостероїди.* При одночасному застосуванні із глюкокортикостероїдами підвищується ризик розвитку розриву сухожилля.

Інша значуща інформація.

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.

### **Особливості застосування.**

Слід уникати застосування лікарського засобу пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції у 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.

*Аневризма/розшарування аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана.*

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми або розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів.

Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтам, у яких у сімейному анамнезі є аневризма чи вроджена вада серцевих клапанів, пацієнтам зі встановленим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти чи із захворюванням серцевого клапана, а також якщо є інші фактори ризику, наприклад:

§ фактори ризику як аневризми та дисекції аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: порушення з боку сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;

§ фактори ризику аневризми та дисекції аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаюса або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;

§ фактори ризику регургації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми і дисекції аорти та її розриву підвищується у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У випадку виникнення різкого абдомінального болю, болю у грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

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

#### *Ризики резистентності*

Метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) часто також резистентний до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин. Таким чином левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим чи підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

Резистентність до фторхінолонів у *Escherichia coli*, (найчастішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів) варіює у різних країнах. При призначенні фторхінолонів слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

#### *Легенева форма сибірської виразки*

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

Рекомендована тривалість інфузії повинна становити принаймні 30 хвилин для 250 мг або 60 хвилин для 500 мг розчину левофлоксацину для інфузій. Відомо, що під час інфузії офлоксацину може розвинути тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. Рідко у результаті сильного зниження артеріального тиску може розвинути серцево-судинна недостатність. Якщо помітне зниження артеріального тиску відбувається під час інфузії левофлоксацину (L-ізомер офлоксацину), введення препарату потрібно негайно припинити.

#### *Тендиніт і розрив сухожиль.*

У поодиноких випадках у пацієнтів може виникати тендиніт. Розвиток тендиніту та розрив сухожиль (зокрема, але не обмежуючись ахілловою сухожиллям), іноді з обох сторін, можуть спостерігатися вже впродовж перших 48 годин після початку лікування хінолонами або фторхінолонами, причому про такі випадки повідомляли також через кілька місяців після завершення застосування препарату. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль 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 левофлорксацином 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 в пацієнтів, які застосовували левофлорксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик виникнення міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо доза левофлорксацину не скоригована відповідно до кліренсу креатиніну. Левофлорксацин слід негайно відмінити при першій появі ознак міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

### *Захворювання, спричинені Clostridium difficile.*

Діарея, особливо тяжка, стійка або з домішками крові, під час або після лікування (включаючи кілька тижнів після лікування) левофлорксацином може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD), що за тяжкістю може варіювати від легкого ступеня до стану, що загрожує життю. Найтяжчою формою є псевдомембранозний коліт. Якщо є підозра на псевдомембранозний коліт, левофлорксацин слід негайно відмінити і без затримки розпочати симптоматичне та специфічне лікування (наприклад, ванкомицином). У такій ситуації протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику кишечника.

### *Пацієнти зі схильністю до судом.*

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Левофлорксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші хінолони, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, наприклад з уже наявними ураженнями центральної нервової системи, у разі одночасної терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними засобами або препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі виникнення судомного нападу (див. розділ «Побічні реакції») левофлорксацин слід відмінити.

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

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

### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

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

### *Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості).*

Левофлоксацин може призвести до серйозних, потенційно летальних реакцій підвищеної чутливості (наприклад від ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку), в окремих випадках після застосування першої ж дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно припинити застосування левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

#### *Тяжкі шкірні побічні реакції.*

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

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

Якщо після застосування левофлоксацину у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як ССД, ТЕН або DRESS-синдром, лікування левофлоксацином ніколи не слід призначати цьому пацієнту.

#### *Дисглікемія.*

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомлялося про випадки змін рівня глюкози в крові, серед яких були випадки як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що спостерігалися, як правило, у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози цукру в крові (див. розділ «Побічні реакції»). Лікарський засіб містить 5 мг глюкози на дозу (флакон 100 мл), тому його необхідно з обережністю застосовувати хворим на цукровий діабет.

Якщо пацієнт повідомляє про відхилення рівня глюкози у крові, лікування слід негайно припинити і розглянути альтернативну антибактеріальну терапію препаратами, що не містять фторхінолонів.

#### *Профілактика фотосенсибілізації.*

Повідомлялося про випадки фотосенсибілізації на тлі застосування левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Для запобігання фотосенсибілізації рекомендовано, щоб пацієнти не зазнавали без потреби впливу сильного сонячного випромінювання або опромінення штучними джерелами УФ-променів (наприклад УФ-лампю «штучне сонце», лампами солярію), під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому левофлоксацину.

#### *Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К.*

Через можливе підвищення рівнів показників згортання крові (протромбіновий час/ міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або збільшення частоти геморагічних ускладнень у пацієнтів, які отримують левофлоксацин у комбінації з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), при одночасному застосуванні цих засобів необхідно контролювати

показники зсідання крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Психотичні реакції.*

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

#### *Подовження інтервалу QT.*

Слід з обережністю відноситися до застосування фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- вроджений або набутий синдром подовження інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, що мають здатність подовжувати інтервал QT (таких як протиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);
- порушення балансу електролітів (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- захворювання серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія) (див. розділи «Спосіб застосування та дози (Пацієнти літнього віку)», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп.

#### *Периферична нейропатія.*

Повідомлялося 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 необоротного стану.

#### *Гепатобіліарні порушення.*

При застосуванні левофлоксацину (переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом) повідомлялося про випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або болі у ділянці живота.

#### *Гострий панкреатит.*

У тих, хто приймає левофлоксацин, може виникнути гострий панкреатит. Пацієнтів слід інформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Хворих, у яких з'явилася нудота, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, повинен негайно обстежити лікар. Якщо є підозра на гострий панкреатит, застосування левофлоксацину слід припинити, а в разі підтвердження не слід поновлювати лікування левофлоксацином. Потрібно бути обережними при лікуванні пацієнтів з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Порушення з боку системи крові*

Під час лікування левофлоксацином може виникнути ураження 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 захворювань крові, слід контролювати показники крові. У разі відхилень від норми потрібно розглянути можливість припинення лікування левофлоксацином.

#### *Загострення myasthenia gravis.*

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

#### *Порушення зору.*

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

#### *Суперінфекція.*

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призводити до надмірного росту нечутливих (резистентних) до препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

#### *Вплив на результати лабораторних досліджень.*

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

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим призводити до хибно-негативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

#### *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.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Через відсутність досліджень та можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, препарат протипоказаний вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Левофлоксацин не зумовлював порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

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

Лікарський засіб має незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем та 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 або 2 рази на добу. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до препарату можливого збудника. Лікування препаратом після початкового використання його внутрішньовенної форми може бути завершене застосуванням пероральної форми за умови прийнятності такого лікування для конкретного пацієнта. Враховуючи біоеквівалентність парентеральних і пероральних лікарських форм, можна використовувати однакову їх дозу.

Тривалість інфузії повинна становити не менше 30 хвилин для 250 мг або 60 хвилин для 500 мг розчину (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування для пацієнтів з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну понад 50 мл/хв

Таблиця 3

Показання	Доза, мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування <sup>1</sup>
-----------	----------	----------------------------	-----------------------------------

Негоспітальні пневмонії	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

<sup>1</sup>Тривалість лікування включає внутрішньовенний та пероральний прийом. Час переходу від внутрішньовенного застосування до перорального прийому залежить від клінічної картини, але зазвичай триває від 2 до 4 днів.

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну менше 50 мл/хв

Таблиця 4

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
	250 мг / 24 год	500 мг / 24 год	500 мг / 12 год
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 (а також 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> Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) додаткові дози не потрібні.

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно нирками.

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

Лікарський засіб слід використовувати негайно (протягом 3 годин) після перфорації гумової пробки, щоб запобігти бактеріальному зараженню. Під час проведення інфузії захист від світла не потрібен. Лікарський засіб призначений тільки для одноразового використання.

Перед використанням розчин треба оглянути. Використовувати можна тільки прозорий розчин, вільний від часток.

Невикористаний лікарський засіб слід утилізувати відповідно до чинних вимог.

Змішування з іншими розчинами для інфузій

Лікарський засіб сумісний з такими розчинами для інфузій:

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

Щодо несумісності див. розділ «Несумісність».

### *Діти.*

Левовфлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років), оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

### ***Передозування.***

Згідно з даними досліджень токсичності у тварин і даними клінічних, фармакологічних досліджень, у яких застосовували дози, вищі за терапевтичні, найбільш серйозними явищами, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину у вигляді розчину для інфузій, є симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС), такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, подовження інтервалу QT.

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

*Лікування.* У разі передозування слід проводити симптоматичне лікування. Потрібен ЕКГ-моніторинг, 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 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), невідомо (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначені у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
-----------------	-------	---------	-------	------------------

Інфекції та інвазії		Грибкові інфекції, включаючи інфекції, спричинені грибами роду <i>Candida</i> . Резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку кровоносної та лімфатичної систем		Лейкопенія Еозинофілія	Тромбоцитопенія Нейтропенія	Порушення функції кісткового мозку (включаючи апластичну анемію) Панцитопенія Агранулоцитоз Гемолітична анемія
З боку імунної системи			Набряк Квінке Підвищена чутливість	Анафілактичний шок <sup>1</sup> Анафілактоїдний шок <sup>1</sup>
Порушення обміну речовин і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет	Гіперглікемія Гіпоглікемічна кома
З боку психіки*	Безсоння	Тривожність Сплутаність свідомості Нервозність	Психотичні реакції (наприклад з галюцинаціями, параноєю) Депресія Ажитація Порушення сну Жахливі сновидіння Делірій	Психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства, манія
З боку нервової системи*	Головний біль Запаморочення	Сонливість Тремор Дисгевзія	Судоми, парестезія	Периферична сенсорна нейропатія Периферична сенсорна моторна нейропатія Паросмія, в тому числі аносмія Дискінезія Екстрапірамідальні розлади Агевзія Непритомність Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія Міоклонус
З боку органів зору*			Порушення зору, такі як затуманення зору	Транзиторна втрата зору



З боку органів слуху*		Вертиго	Шум у вухах	Втрата слуху Погіршення слуху
З боку серцево-судинної системи**			Тахікардія Серцебиття	Шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця Шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (спостерігається переважно у хворих з факторами ризику пролонгації інтервалу QT), подовження інтервалу QT, зареєстроване з допомогою ЕКГ
З боку судинної системи**	<u>Стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення:</u> Флебін		Артеріальна гіпотензія	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Задихка		Бронхоспазм, алергічний пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея Блювання Нудота	Біль у животі Диспепсія Метеоризм Запор		Геморагічна діарея, яка рідко може бути ознакою ентероколіту, включаючи псевдомембранозний коліт Панкреатит
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	Підвищення рівня білірубину в крові		Жовтяниця і тяжкі ураження печінки, у тому числі випадки розвитку летальної гострої печінкової недостатності, в першу чергу у хворих з тяжкими основними захворюваннями Гепатит

З боку шкіри та підшкірних тканин <sup>2</sup>		Висип Свербіж Кропив'янка Гіпергідроз	Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) Стійкі медикаментозні висипання	Токсичний епідермальний некроліз Синдром Стівенса —Джонсона Поліморфна еритема Реакції фотосенсибілізації Лейкоцитокластичний васкуліт Стоматит Гіперпігментація шкіри
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини*		Артралгія Біль у м'язах	Ураження сухожиль, включаючи тендиніт (наприклад ахіллового сухожилля) М'язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів з міастенією	Гострий некроз скелетних м'язів Розрив сухожиль (наприклад ахіллового сухожилля) Розрив зв'язок Розрив м'язів Артрит
З боку сечовидільної системи		Підвищення рівня креатиніну в крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні розлади та реакції у місці введення*	<u>Стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення:</u> Реакція у місці інфузії (біль, почервоніння)	Астенія	Пропасниця	Біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці, кінцівках)
З боку ендокринної системи			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)	

<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.

\* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно

від наявних факторів ризику, виникали тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму та органи чуття (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»).

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

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

### **Термін придатності.**

2 роки.

### **Несумісність.**

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

Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одній ємності, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

### **Умови зберігання.**

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

**Упаковка.** По 100 мл або по 150 мл у контейнері; по 1 контейнеру в поліетиленовому пакеті в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

Дочірнє підприємство «Фарматрейд».

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

Вул. Самбірська, 85, м. Дрогобич, Львівська обл., 82111, Україна.