

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФЛОКСАЦИН

(LEVOFLOXACIN)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

100 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрату у перерахуванні на безводний 100 % левофлоксацин 500 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина від жовтого до зеленувато-жовтого кольору. Теоретична осмолярність — 300 мосмоль/л.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Левофлоксацин. Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин — синтетичний антибактеріальний засіб із класу фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацин.

Механізм дії

Як антибактеріальний препарат класу фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомерази IV.

Співвідношення фармакокінетика (ФК)/фармакодинаміка (ФД)

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

Механізм резистентності

Резистентність до левофлоксацину розвивається поступово внаслідок мутації у генах-мішенях топоізомерази II типу, ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як зниження проникності бактеріальної оболонки (притаманно *Pseudomonas aeruginosa*) та ефлюксні механізми, можуть впливати на чутливість до левофлоксацину. Існує перехресна резистентність між левофлоксацином і іншими фторхінолонами. Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином і іншими класами антибактеріальних засобів.

Межові значення

Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від організмів помірно чутливих та помірно чутливі від резистентних організмів, представлено у нижченаведеній таблиці.

Клінічні межові значення МІК для левофлоксацину EUCAST (версія 10.0; 2020.01.01)

Патоген	Чутливі	Резистентні
Ентеробактерії	≤ 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 aureus</i> Коагулазонегативні стафілококи	≤ 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
Стрептококи груп А, В, С та G	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola</i> та <i>urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
ФК-ФД (невидоспецифічні) межові значення	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹ Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

² Чутливість може бути виведена з чутливості до ципрофлоксацину.

Розповсюдженість резистентності може варіювати географічно та за часом для окремих видів, тому бажано отримати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева розповсюдженість резистентності є такою, що користь лікарського засобу, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії: *Bacillus anthracis*, метицилінчутливий *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, Стрептококи груп С і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *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*, метицилінрезистентний* *Staphylococcus aureus*, 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*.

Резистентні штами

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecium*.

* Метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* зазвичай має корезистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Перорально введений левофлоксацин швидко та майже повністю абсорбується з досягненням пікових концентрацій у плазмі крові протягом 1-2 год. Абсолютна біодоступність становить 99-100 %. Їжа мало впливає на всмоктування левофлоксацину. Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг один або два рази на добу.

Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з білками 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 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 стереохімічно стабільний та не зазнає інверсії хіральної структури.

Виведення

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення відбувається переважно нирками (понад 85 % введеної дози). Середній виражений загальний кліренс левофлоксацину після введення однієї дози 500 мг становив $175 \pm 29,2$ мл/хв. Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів (перорального та внутрішньовенного).

Лінійність

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а період напіввиведення збільшується, як видно з нижченаведеної таблиці.

Фармакокінетика при нирковій недостатності після однократної пероральної дози 500 мг

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20–49	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 гендерні відмінності є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Призначати дорослим для лікування наступних інфекцій (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»):

- гострий пієлонефрит, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (див. розділ «Особливості застосування»);
- хронічний бактеріальний простатит.

Для зазначених нижче інфекцій левофлоксацин слід застосовувати лише тоді, коли

використання інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендовані для лікування цих інфекцій, є недоцільним:

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

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлораксацину, інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- епілепсія;
- побічні реакції з боку сухожиль після застосування фторхінолонів у минулому;
- дитячий вік до 18 років;
- період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлораксацин

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлораксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими засобами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлораксацину у разі застосування з фенбуфеном була приблизно на 13 % вищою, ніж при застосуванні левофлораксацину окремо.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлораксацину. Нирковий кліренс левофлораксацину знижується при наявності циметидину на 24 %, пробенециду — на 34 %, оскільки обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлораксацину. Однак малоймовірно, що виявлені у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності матимуть клінічну значимість. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлораксацину з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інша важлива інформація

Клінічні дослідження фармакології продемонстрували, що на фармакокінетику левофлораксацину не чинять ніякого клінічно значущого впливу такі лікарські засоби: карбонат кальцію,

дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомлялося про підвищення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. З огляду на це пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідний контроль показників коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні засоби) (див. розділ «Особливості застосування»).

Інша важлива інформація

Левофлоксацин не впливає на фармакокінетику теофіліну, який є субстратом ферменту CYP1A2, тому можна вважати, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Особливості застосування.

Розчин левофлоксацину для внутрішньовенного введення слід використати одразу (протягом 3 годин) після перфорації пробки, щоб запобігти бактеріальній контамінації. Захист від світла під час інфузії не потрібен. Перед застосуванням розчин слід візуально перевірити. Розчин можна використовувати лише тоді, коли він прозорий, жовтого або зеленувато-жовтого кольору, без видимих часток. Упаковка лікарського засобу призначена лише для одноразового використання. Невикористані залишки препарату слід утилізувати відповідно до місцевих норм.

Змішування з іншими розчинами для інфузій

Розчин левофлоксацину сумісний з наступними розчинами для інфузій:

- 0,9 % розчин хлориду натрію;
- 5 % розчин глюкози;
- 2,5 % глюкоза у розчині Рінгера;
- багатоконпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електrolіти).

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки за відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик резистентності

Для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. Через це левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим або підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину (і зазвичай рекомендовані антибактеріальні засоби для лікування MRSA-інфекції вважаються недоцільними).

Резистентність *E. coli* (найбільш поширений збудник інфекцій сечовивідних шляхів) до фторхінолонів варіює у різних країнах. При призначенні препарату 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 та обмежених даних досліджень за участю людей. Лікарям слід користуватися узгодженими національними та/або міжнародними документами щодо лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку і наявності факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму (зокрема, опорно-рухову, нервову, психіку й органи чуття). Після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції слід негайно припинити застосування лікарського засобу та звернутися за консультацією до лікаря.

Тривалість введення

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. У рідкісних випадках через різке 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 та розриви сухожилля

Тендиніт і розрив сухожилля (зокрема ахіллового), іноді двосторонній, може виникнути вже через 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомлялося, навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантованими органами, пацієнтів, які отримують добові дози понад 1000 мг, та пацієнтів, які одночасно лікуються кортикостероїдами. Через це слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших ознаках тендиніту (наприклад,

болючий набряк, запалення) застосування левофлоксацину слід припинити і розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену кінцівку слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які отримували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у літніх пацієнтів та у пацієнтів з порушенням функції нирок, якщо доза левофлоксацину не коригується відповідно до кліренсу креатиніну. При першому виникненні міоклонусу слід негайно припинити застосування левофлоксацину і розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинене Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час чи після лікування левофлоксацином (включаючи кілька тижнів після лікування) може бути ознакою хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*. Спричинена *Clostridium difficile* діарея може варіювати за ступенем тяжкості від легкої до загрозливої для життя, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо мати на увазі цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається серйозна діарея під час або після лікування левофлоксацином. Якщо з'являється підозра або підтвердження спричиненої *Clostridium difficile* хвороби, слід одразу припинити застосування левофлоксацину і негайно розпочати відповідне лікування. Антиперистальтичні засоби протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знижувати поріг судомної готовності та провокувати виникнення судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі і, як і інші хінолони, повинен застосовуватися з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, наприклад пацієнтам з ураженнями центральної нервової системи (ЦНС), при одночасному лікуванні фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або засобами, що знижують судомний поріг, такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними або явними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю та контролювати стан пацієнта щодо можливої появи гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих з ослабленою функцією нирок (нирковою недостатністю) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції гіперчутливості

Левофлоксацин може спричинити серйозні, потенційно летальні реакції гіперчутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок), навіть після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку пацієнтам слід негайно

припинити лікування і звернутися до лікаря для проведення відповідних невідкладних заходів.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), синдром Стівенса — Джонсона та медикаментозну реакцію з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), які можуть мати летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»). У разі призначення препарату слід попередити пацієнта про прояви тяжких шкірних реакцій і ретельно контролювати його стан. При появі ознак таких реакцій застосування левофлоксацину слід негайно припинити і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта під час застосування левофлоксацину виникла серйозна шкірна реакція, така як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона або DRESS-синдром, такого пацієнта більше ніколи не слід лікувати левофлоксацином.

Дисглікемія

При застосуванні хінолонів, зокрема і левофлоксацину, повідомлялося про порушення рівня глюкози в крові, включаючи як гіпоглікемію, так і гіперглікемію, що частіше виникає у осіб літнього віку, як правило, у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними засобами (наприклад глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується ретельний контроль рівня глюкози в крові у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо пацієнт повідомляє про порушення рівня глюкози у крові, лікування левофлоксацином слід негайно припинити і розглянути можливість альтернативної антибактеріальної терапії не фторхінолонами.

Профілактика фотосенсибілізації

Повідомлялося про випадки фотосенсибілізації при застосуванні левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Щоб запобігти фотосенсибілізації, пацієнтам рекомендовано під час лікування та протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину уникати впливу сильного сонячного світла або опромінення штучними джерелами УФ-променів (включаючи лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій).

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Через можливе збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ, МНВ) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймають левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), слід контролювати показники коагуляційних тестів при одночасному застосуванні цих засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді після застосування лише однієї дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта виникають такі реакції, застосування левофлоксацину слід припинити та звернутися до лікаря. Слід розглянути альтернативне лікування не фторхінолонами та вжити відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

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

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, які здатні подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічних засобів класу IA та III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотичних лікарських засобів);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- 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 (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Передозування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»).

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 потенційно необоротному стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення

Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту аж до летальної печінкової недостатності при застосуванні левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви захворювання печінки як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж чи болі в ділянці живота.

Загострення міастенії гравіс

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть посилювати м'язову слабкість у пацієнтів з міастенією гравіс. У післяреєстраційний період спостерігали серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки та стани, що потребували заходів з підтримки дихання, у пацієнтів з міастенією гравіс на тлі застосування фторхінолонів. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс в анамнезі.

Порушення зору

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

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призводити до надмірного росту нечутливих (резистентних) до препарату мікроорганізмів. Якщо під час лікування виникає суперінфекція, слід вжити належних заходів.

Вплив на результати лабораторних досліджень

У пацієнтів, які застосовують левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути потреба у підтвердженні позитивного результату тесту на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і тому призводити до хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Аневризма або розшарування аорти, регургітація/недостатність клапанів серця

Епідеміологічні дослідження свідчать про зростання ризику аневризми та розшарування аорти, особливо у літніх людей, а також ризику регургітації аортального і мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), і про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які приймали фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Отже, фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки користі/ризiku та після розгляду інших варіантів лікування пацієнтам з наявністю аневризми чи вродженої вади серцевих клапанів у сімейному анамнезі, пацієнтам зі встановленим діагнозом аневризми аорти, розшаруванням аорти, пацієнтам із захворюванням серцевого клапана, а також за наявності інших факторів ризику, а саме:

- фактори ризику розвитку аневризми аорти, розшарування аорти, регургітації/недостатності клапанів серця: захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана, синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;

- фактори ризику розвитку аневризми та розшарування аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;

- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми або розшарування аорти та її розриву підвищений також у пацієнтів, які одночасно приймають системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового болю в животі, грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря невідкладної допомоги.

Також пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення гострої задишки, раптового серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які застосовують левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Слід проінформувати пацієнтів про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, у яких виникає нудота, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, повинні негайно пройти медичне обстеження. При підозрі на гострий панкреатит застосування левофлоксацину необхідно припинити; у разі підтвердження діагнозу застосування

левофлоксацину не слід відновлювати. Пацієнтам з панкреатитом в анамнезі потрібно бути обережними (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку крові

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

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить 15,43 ммоль (або 354,7 мг) натрію в 100 мл. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Кількість даних про застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежена. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Однак з огляду на відсутність даних щодо людей і наявність експериментальних даних про ризик ураження фторхінолонами опорного хряща організму, який росте, левофлоксацин протипоказаний вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

Грудне вигодовування. Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо інформації про те, чи потрапляє левофлоксацин у грудне молоко; проте інші фторхінолони проникають у грудне молоко. З огляду на відсутність даних щодо людей і наявність експериментальних даних про ризик ураження фторхінолонами опорного хряща організму, який росте, левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність. Левофлоксацин не спричиняв погіршення фертильності та репродуктивної здатності щурів.

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

Левофлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Деякі побічні реакції (наприклад запаморочення/вертиго, сонливість, розлади зору і слуху) погіршують здатність концентрувати увагу і швидко реагувати, а отже, можуть становити ризик у ситуаціях, коли така здатність є особливо важливою (наприклад, керування автомобілем або робота з механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб вводять шляхом повільної внутрішньовенної інфузії 1 або 2 рази на добу. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до препарату можливого збудника. Після початкової внутрішньовенної терапії левофлоксацином лікування може бути завершено застосуванням левофлоксацину в пероральній формі згідно з інструкцією для медичного застосування і відповідно стану пацієнта. Зважаючи на біоеквівалентність парентеральної та пероральної форм, можна застосовувати однакове дозування.

Дозування

Дозування пацієнтам з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 50 мл/хв)

Показання	Добове дозування	Тривалість лікування*
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази/добу	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг 1 раз/добу	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз/добу	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз/добу	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500 мг 1-2 рази/добу	7-14 днів

* Тривалість лікування включає внутрішньовенне і пероральне застосування. Час переходу з внутрішньовенного на пероральне застосування залежить від клінічної ситуації, але зазвичай становить 2-4 дні.

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, для хворих з ослабленою функцією нирок дозу потрібно зменшити.

Застосування особливим групам пацієнтів

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

Кліренс креатиніну	Режим дозування		
	250 мг/24 год	500 мг/24 год	500 мг/12 год
	перша доза: 250 мг	перша доза: 500 мг	перша доза: 500 мг
50-20 мл/хв	далі: 125 мг/24 год	далі: 250 мг/24 год	далі: 250 мг/12 год
19-10 мл/хв	далі: 125 мг/48 год	далі: 125 мг/24 год	далі: 125 мг/12 год
<10 мл/хв (а також при гемодіалізі та БАПД*)	далі: 125 мг/48 год	далі: 125 мг/24 год	далі: 125 мг/24 год

* Після гемодіалізу або безперервного амбулаторного перитонеального діалізу (БАПД) додаткові дози не потрібні.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці і виводиться переважно нирками.

Пацієнти літнього віку

Літнім пацієнтам корекція дозування не потрібна, окрім випадків порушення функції нирок

(також див. у розділі «Особливості застосування» підрозділи «Тендиніт та розриви сухожиль» та «Подовження інтервалу QT»).

Спосіб застосування

Розчин вводиться тільки шляхом повільної внутрішньовенної інфузії 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.

Діти.

Левофлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Відповідно до результатів досліджень токсичності лікарського засобу на тваринах і досліджень клінічної фармакології, які проводилися із застосуванням супратерапевтичних доз, найбільш значущими симптомами, на які можна очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку ЦНС, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судоми, а також подовження інтервалу QT. Під час постмаркетингового застосування спостерігалися ефекти з боку ЦНС, включаючи сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації і тремор.

У разі передозування слід проводити симптоматичне лікування. Також потрібен моніторинг ЕКГ через можливість подовження інтервалу QT. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та БАПД, не є ефективним для видалення левофлоксацину з організму. Специфічних антидотів не існує.

Побічні реакції.

Частоту побічних реакцій визначено 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, виходячи з наявних даних).

Інфекції та інвазії. Нечасто: грибкові інфекції, включаючи інфекцію, спричинену грибами роду *Candida*. Резистентність патогенних мікроорганізмів.

З боку системи крові та лімфатичної системи. Нечасто: лейкопенія, еозинофілія. Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія. Частота невідома: недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію.

З боку імунної системи. Рідко: набряк Квінке, гіперчутливість. Частота невідома: анафілактичний шок, анафілактоїдний шок (можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату).

З боку ендокринної системи. Рідко: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ).

З боку метаболізму та харчування. Нечасто: анорексія. Рідко: гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет, гіпоглікемічна кома. Частота невідома: гіперглікемія.

З боку психіки.* Часто: безсоння. Нечасто: тривожність, сплутаність свідомості, нервозність. Рідко: психотичні розлади (наприклад з галюцинаціями, параноєю), депресія, ажитація, порушення сну, кошмари, делірій. Частота невідома: манія, психотичні реакції з самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальні думки та спроби самогубства.

З боку нервової системи.* Часто: головний біль, запаморочення. Нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія. Рідко: судоми, парестезія, зниження пам'яті. Частота невідома: міоклонус, сенсорна або сенсомоторна периферична нейропатія; паросмія, включаючи аносмію; дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

З боку органів зору.* Рідко: зорові порушення, наприклад затуманення зору. Частота невідома: транзиторна втрата зору, увеїт.

З боку органів слуху та лабіринту.* Нечасто: вертиго. Рідко: шум у вухах. Частота невідома: втрата слуху, порушення слуху.

*З боку серця**.* Рідко: тахікардія, серцебиття. Частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця, шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (переважно у пацієнтів з імовірністю подовження інтервалу QT), пролонгація інтервалу QT, зафіксована на електрокардіограмі.

*З боку судинної системи**.* Часто: флебіт (тільки для внутрішньовенних форм введення). Рідко: артеріальна гіпотензія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння. Нечасто: задишка. Частота невідома: бронхоспазми, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: діарея, блювання, нудота. Нечасто: болі у животі, диспепсія, здуття живота, запор. Частота невідома: геморагічна діарея, що рідко може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт, панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. Часто: підвищення показників печінкових ферментів (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза, гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ)). Нечасто: підвищення білірубіну крові. Частота невідома: жовтяниця та тяжкі ураження печінки, включаючи летальні випадки гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів з важкими основними захворюваннями, гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин. Нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз. Рідко: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), фіксований медикаментозний дерматит. Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, поліморфна еритема, реакції фотосенсибілізації, лейкоцитокластичний васкуліт, гіперпигментація шкіри, стоматит. Порушення з боку шкіри можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.* Нечасто: артралгія, міалгія. Рідко: ураження сухожиль, включаючи тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, що може мати особливе значення для пацієнтів з міастенією. Частота невідома: гострий некроз скелетних м'язів (рабдоміоліз), розрив сухожиль (наприклад, ахіллового сухожилля), 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, внаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади та реакції у місці введення.* Часто: реакція у місці інфузії (біль, почервоніння). Нечасто: астенія. Рідко: гарячка. Частота невідома: біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

Інші побічні реакції, пов'язані із застосуванням фторхінолонів: напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявності факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи органів (у тому числі тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, парестезії і невралгії, пов'язані з нейропатією, в тому, психіатричні симптоми (включаючи порушення сну, тривожність, панічні атаки, депресію і суїцидальні думки), порушення пам'яті і концентрації, порушення слуху, зору, смаку та нюху).

** Повідомлялося про випадки аневризми або розшарування аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), і випадки регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Несумісність. Левофлоксацин не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад з гідрокарбонатом натрію), з іншими лікарськими засобами, крім лікарських засобів, вказаних у розділі «Особливості застосування».

Упаковка. По 100 мл або 150 мл у пляшці; по 1 пляшці у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Інфузія».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 21034, м. Вінниця, вул. Волошкова, б. 55

або Україна, 23219, Вінницька обл., Вінницький р-н, с. Вінницькі Хутори, вул. Немирівське шосе, б. 84А.

Заявник. Приватне акціонерне товариство «Інфузія».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Україна, 04073, м. Київ, Московський проспект, б. 21-А.