ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СУПРАЛЕВ

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

100 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрат еквівалентно левофлоксацину 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: прозорий розчин від жовтого до зеленувато-жовтого 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 топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК (МПК)).

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

Таблиця 1

Клінічні граничні значення МІК левофлоксацину

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriacae	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Staphylococcus spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
S. pneumoniae[1]	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
H. influenzae[2,3]	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
M. catarrhalis[3]	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Граничні значення, не пов'язані з видами[4]	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

[1] Граничні значення стосуються терапії високих доз.

[2] Можливий низький рівень резистентності (МІК левофлоксацину 0,12-0,5 мг/л), але не існує доказів, що він має клінічне значення для *H. influenza*.

[3]Штами з величинами МІК, вищими від граничного значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамами, є дуже рідкісними або про них ще не повідомляли. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити і, якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят до уповноваженої лабораторії.

Граничні значення МІК, не пов'язані з видами, були визначені переважно за даними фармакокінетики/фармакодинаміки та не залежать від розподілу МІК певних видів. Граничні значення МІК використовують лише для видів, яким не було визначено конкретне для виду межове значення, та не використовуються для видів, де не рекомендується тестування на чутливість чи для яких існує недостатньо доказів щодо сумнівних видів (*Enterococcus*, *Neisseria*,

грамнегативні анаероби).

[4]Граничні значення пероральних доз від 500 мг одноразово до 500 мг х 2 рази на добу і внутрішньовенних доз від 500 мг одноразово до 500 мг х 2 рази на добу.

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 агента, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus methicillin-susceptible, Staphylococcus saprophyticus, Streptococci, group C and G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumonia, Streptococcus pyogenes.

Аеробні грамнегативні бактерії

Eikenella corrodens, Haemophilus influenza, 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, для яких набута (вторинна) резистентність може бути проблематичною

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus methicillin-resistant,*

Coagulase negative Staphylococcus spp.

Аеробні грамнегативні бактерії

Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Providencia stuartii.

Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.

Анаеробні бактерії

Bacteroides fragilis.

Суттєво резистентні штами

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecium

* Механізм резистентності *Staphylococcus aureus*, імовірно, має корезистентність 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 годин. 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 приблизно 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 із сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хіральної структури.

Виведення

Після перорального та внутрішньовенного застосування левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення здійснюється зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози). Середній виражений загальний кліренс левофлоксацину після введення 1 дози 500 мг становив 175±29,2 мл/хв. Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, 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 наведеної нижче таблиці 2.

Таблиця 2

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.

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.

*для вищезгаданих інфекцій левофлоксацин слід застосовувати 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 препарату;

– епілепсія;

– ушкодження сухожиль, пов’язане з попереднім застосуванням фторхінолонів;

– період вагітності або годування груддю;

– дитячий вік (до 18 років).

Особливі заходи безпеки.

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

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

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

Змішування з іншими розчинами для інфузій

Препарат сумісний з такими розчинами для інфузій:

– 0,9 % розчином хлориду натрію;

– 5 % розчином глюкози для ін’єкцій;

– 2,5 % розчином глюкози у розчині Рінгера;

– комбінованими розчинами для парентерального харчування (амінокислоти, глюкоза, електроліти).

Питання щодо несумісності розглянуті в розділі «Несумісність».

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 агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується при наявності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у процесі 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 таки 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, із варфарином) повідомляли 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

Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід з обережністю застосовувати 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)).

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.

Глюкокортикоїди

При одночасному застосуванні з глюкокортикоїдами підвищується ризик розвитку розриву

сухожилля.

Не рекомендується застосування левофлоксацину одночасно з *алкоголем*.

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 починати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризику.

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

Аневризма/розшарування аорти

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми або розшарування аорти при застосуванні фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому антибіотики з групи фторхінолонів слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь-ризик та після розгляду можливості застосування інших варіантів лікування у пацієнтів із аневризмою/розшаруванням аорти, пацієнтів з наявністю випадків аневризми аорти у сімейному анамнезі та пацієнтів із факторами ризику або станами, що можуть зумовити розвиток аневризми/розшарування аорти (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса–Данлоса, артеріїт Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертензія та атеросклероз).

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

Резистентність

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненому пневмококами, препарат може не дати оптимального терапевтичного ефекту. При госпітальних інфекціях, спричинених *Ps. Aeruginosa*, і при тяжких випадках пневмококової пневмонії може бути потрібна комбінована терапія. Поширеність набутої резистентності до препарату серед окремих видів збудників може бути різною залежно від географічного регіону та змінюватися з часом. У зв’язку з цим необхідна місцева інформація з резистентності збудників; рекомендується встановлювати мікробіологічний діагноз з виділенням патогену та демонструванням його чутливості до антибіотиків, особливо у разі тяжких інфекцій або відсутності належної відповіді на терапію.

Метицилінрезистентний S. aureus

Для метицилінрезистентного *S. 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 чи підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

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

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 левофлоксацину може розвинутися тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. Рідко у результаті сильного зниження артеріального тиску може розвинутися 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 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 із порушеннями 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.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжкого ступеня, стійка та/або з домішками крові, яка виникає під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування), може бути симптомом захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*. Найтяжчою формою даного захворювання є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). У зв’язку з цим лікарю слід враховувати можливість наявності захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*, якщо у пацієнта на тлі лікування левофлоксацином або після нього розвивається діарея тяжкого ступеня. При підозрі на захворювання, зумовлене *Clostridium difficile*, левофлоксацин слід негайно відмінити та у невідкладному порядку розпочати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечнику, у цьому випадку протипоказані.

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.

Пацієнти зі схильністю до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші хінолони, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом,

та при одночасному лікуванні діючими речовинами, що знижують судомний поріг, наприклад теофіліном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі виникнення судомного нападу (див. розділ «Побічні реакції») левофлоксацин 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 левофлоксацину за цими пацієнтами слід здійснювати нагляд щодо можливого виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Реакції 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. При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно негайно відмінити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі бульозні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN: також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса Джонсона (SJS) та реакції лікарського засобу з еозинофілією і системними симптомами (DRESS), 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 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.

Дисглікемія

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомляли про випадки змін з боку рівня глюкози в крові, серед яких були випадки як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що спостерігалися- зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомляли про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів із цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози цукру в крові (див. розділ «Побічні реакції»). *Профілактика фотосенсибілізації.*

Повідомляли 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-лампою «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, із варфарином), при одночасному застосуванні цих лікарських засобів необхідно контролювати показники зсідання крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали 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 із 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози (Пацієнти літнього віку)», «Передозування», «Побічні реакції»);

– пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку 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

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 біль, 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) повідомляли про випадки некротичного гепатиту 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 біль у ділянці живота.

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.

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 звернутися за консультацією до лікаря.

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 із *myasthenia gravis* в анамнезі.

Порушення зору

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

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 хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 15,4 ммоль (355 мг) натрію на 100 мл розчину. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин протипоказано призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом настала вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Період годування груддю.

Левофлоксацин протипоказаний до застосування у період годування груддю. Інформації щодо виділення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються у грудне молоко. Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю.

Фертильність. Левофлоксацин не призводив до розладів фертильності та репродуктивної функції у тварин.

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

Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, зумовлювати підвищений ризик у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Левофлоксацин, розчин для інфузій, слід вводити повільно шляхом внутрішньовенної інфузії 1-2 рази на добу. Дозування залежить від типу і тяжкості інфекції та чутливості імовірного збудника інфекції. Можна перейти від початкового внутрішньовенного застосування левофлоксацину до відповідного перорального прийому відповідно до інструкції з медичного застосування лікарського засобу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, виходячи зі

стану пацієнта. З урахуванням біологічної еквівалентності пероральної та парентеральної форм можливе однакове дозування.

Спосіб застосування

Для введення левофлоксацину рекомендовані наступні дозування:

Таблиця 3

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

Показання	Кількість введень на добу *(відповідно до тяжкості)*	Загальна тривалість лікування[1]
Негоспітальні пневмонії	500 мг 1 раз на добу або двічі	7–14 днів
Пієлонефрит	500 мг 1 раз на добу	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз на добу	7–14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500 мг 1-2 рази на добу	7–14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500 мг 1 раз на добу	8 тижнів

[1]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.

Таблиця 4

Дозування для дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок, у яких кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв

	Режим дозування		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
Кліренс креатиніну	*перша доза:* 250 мг	*перша доза:* 500 мг	*перша доза:* 500 мг
50–20 мл/хв	*потім:* 125 мг/ 24 години	*потім:* 250 мг/24 години	*потім*: 250 мг/12 годин
19–10 мл/хв	*потім:* 125 мг/ 48 годин	*потім:* 125 мг/24 години	*потім:* 125 мг/12 годин
< 10 мл/хв (у тому числі гемодіаліз та ХАПД)[1]	*потім:* 125 мг/ 48 годин	*потім:* 125 мг/24 години	*потім:* 125 мг/24 години

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

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції 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.

Спосіб застосування

Левофлоксацин, розчин для інфузій, призначений тільки для повільної внутрішньовенної інфузії. Розчин вводити 1-2 рази на добу. Час інфузії препарату левофлоксацину становить не менше 30 хвилин для дозування 250 мг або 60 хвилин для дозування 500 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Для отримання інформації про несумісність левофлоксацину з іншими інфузійними розчинами див. розділ «Несумісність», а щодо сумісності див. розділ «Особливі заходи безпеки».

Діти.

Левофлоксацин протипоказаний дітям та підліткам.

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 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, галюцинації та тремор.

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 (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначені у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Таблиця 5

Класи та системи	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома

Інфекції та інвазії		грибкові інфекції, включаючи інфекції, спричинені грибками роду *Candida*; резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку кровоносної та лімфатичної систем		лейкопенія, еозинофілія	тромбоцитопенія, нейтропенія	панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
З боку імунної системи			ангіоневротич- ний набряк, гіперчутливість	анафілактичний шок[1] анафілактоїдний шок[1]
З боку 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, із галюцинаціями, параноєю), депресія, ажитація, порушення сну, жахливі сновидіння	психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства
З боку нервової системи*	головний біль, запаморо- чення	сонливість, тремор, дисгевзія	судоми, парестезія	периферична сенсорна нейропатія, периферична сенсорна моторна нейропатія, паросмія, у тому числі аносмія, дискінезія, екстрапіраміда- льні розлади, агевзія, непритомність, доброякісна внутрішньочереп-на гіпертензія
З боку органів зору*			порушення зору, такі як затуманення зору	тимчасова втрата зору, увеїт
З боку органів слуху*		вертиго	шум у вухах	втрата слуху, погіршення слуху

З боку серцево-судинної системи	флебіт		тахікардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпотензія	шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця, шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (спостерігається переважно у хворих із факторами ризику пролонгації інтервалу QT), подовження інтервалу QT, зареєстроване з допомогою ЕКГ
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		задишка		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 псевдомембра-нозний коліт, панкреатит
З боку печінки та жовчовивід-них шляхів	підвищення рівня печінкових ферментів (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, гепатит
З боку шкіри та підшкірних тканин [2]		висипання, свербіж, кропив’янка, гіпергідроз	реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»); стійкі медикаментозні висипання	токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема реакції фотосенсибіліза-ції, лейкоцитоклас-тичний васкуліт, стоматит

З боку кістково-м’язової системи*		артралгія, міалгія	ураження сухожиль, включаючи тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля); м’язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів із міастенією	рабдоміоліз, 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*	реакція у місці інфузії (біль, почервоніння)	астенія	гарячка	біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці, кінцівках)
З боку ендокринної системи			синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)	

[1]Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

[2]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, 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.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 ºС в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з інфузійними розчинами та ін’єкціями, що мають фізичну та хімічну нестабільність при pH 3–4 (такими як бікарбонат натрію, пеніцилін, гепарин).

Не слід змішувати препарат з іншими лікарськими засобами в одній ємності, окрім зазначених у розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

По 100 мл у контейнері з полівінілхлориду, по 1 контейнеру в поліетиленовому пакеті в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Дочірнє підприємство «Фарматрейд».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Львівська область, м. Дрогобич, вул. Самбірська, 85, Україна.