

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Єврофлокс

(EUROFLOX)

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 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 (MIK).

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 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> ¹	≤ 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 urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Фармакокінетичні/фармакодинамічні граничні значення (не пов'язані з видами)	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹ Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

² Сприйнятливість 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* метицилінорезистентні*, 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 C_{max} досягається 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- 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). 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 застосування, 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 період напіввиведення збільшується (див. таблицю 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.

*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 антибактеріальних 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).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном і НПЗП 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 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, мало ймовірно, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно 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 мають 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, 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.

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/ризиків.

Аневризма аорти, дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана

У процесі епідеміологічних досліджень зафіксовано підвищений ризик аневризми та дисекції 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 регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

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

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

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

кінцівок.

Ризику 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 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 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 підвищений 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) потрібно 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 тяжка, стійка або з домішками крові, під час або після лікування (включаючи кілька тижнів після лікування) левофлоксацином 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, левофлоксацин 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. Левофлоксацин 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») левофлоксацин необхідно 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 підвищеної чутливості

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

Тяжкі бульозні 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 еозинofilією і системними симптомами (DREES-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 токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона або DRESS-синдром, лікування левофлоксацином ніколи не слід призначати цьому пацієнту.

Дисглікемія

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомляли про випадки змін 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»). 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

Зафіксовано 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, 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

Необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, 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 пацієнтам з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом) зафіксовано 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.

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»).

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* зі 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» і «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, тому слід бути обережним при застосуванні його 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

Левовфлоксацин не призводив до розладів фертильності та 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.

Левовфлоксацин, 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 левовфлоксацину 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 левовфлоксацину рекомендовані такі 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
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази на добу	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

¹Тривалість 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 дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок, у яких кліренс креатиніну \leq 50 мл/хв

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

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 функція нирок не порушена, немає потреби в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»). Тендиніт та розриви сухожиль. Подовження інтервалу QT).

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»).

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.

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів побічні реакції 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 <i>Candida</i> ; резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку кровоносної та лімфатичної систем		лейкопенія, еозинофілія	тромбоцитопенія, нейтропенія	панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
З боку імунної системи			ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість	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 загрозовою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства
З боку нервової системи*	головний біль, запаморочення	сонливість, тремор, дисгевзія	судоми, парестезія	периферична сенсорна нейропатія, периферична сенсорна моторна нейропатія, паросмія, у тому числі аносмія, дискінезія, екстрапірамідальні розлади, агевзія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна 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 псевдомембранозний коліт, панкреатит
З боку печінки та жовчовивідних 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, насамперед у хворих із тяжкими основними захворюваннями, гепатит
З боку шкіри та підшкірних тканин ²		висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз	реакція на лікарський засіб з еозинofilією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»); стійкі медикаментозні висипання	токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема реакції фотосенсибілізації, 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»).

**У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (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 °С в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Упаковка.

По 100 мл у контейнері з полівінілхлориду, по 1 контейнеру в полімерній плівці 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.