

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОКСИМЕД
(LEVOXIMED)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

100 мл розчину містить левофлоксацину (у формі левофлоксацину гемігідрату) 500 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

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

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин. Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії

Левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

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

Механізм резистентності

Стійкість до левофлоксацину розвивається у вигляді ступеневої мутації сайту-мішені в обох типів топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як проникність (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*) та механізми відтоку, також можуть впливати на чутливість до левофлоксацину.

Спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. З огляду на механізм дії не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та 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 проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлено у нижченаведеній таблиці тестування МІК (мг/л).

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0, 01-01-2020)

Патогенні	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</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 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
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola</i> та <i>urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹ Лише неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

² Висновок про чутливість можна зробити на основі чутливості до ципрофлоксацину.

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

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії:

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*,

Streptococci, зрину C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії:

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

Анаеробні бактерії:

Peptostreptococcus.

Інші:

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

Непостійно чутливі (набута резистентність >10 %)

Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* метицилін-резистентний*, *Staphylococcus coagulase 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

Грампозитивні аероби:

Enterococcus faecium.

* стійкі до метициліну *S.aureus* можуть мати стійкість до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину.

Фармакокінетика.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном плазми крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить близько 100 л після одноразової і повторної дози 500 мг, що вказує на добрий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Було показано, що левофлоксацин проникає у слизову оболонку бронхів, бронхоальвеолярну рідину, альвеолярні макрофаги, тканини легенів, шкіру (вміст пухирів), тканини простати та сечу. Погано проникає у цереброспінальну рідину.

Метаболізм

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості вихідної сполуки, що виділяється із сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хоральної структури.

Виведення

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6–8 годин). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози). Загальний кліренс левофлоксацину після одноразового введення 500 мг становив $175 \pm 29,2$ мл/хв. Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення.

Лінійність

Левофлоксацин слідує лінійній фармакокінетиці у діапазоні 50–1000 мг.

Особливі популяції.

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 одноразового прийому 500 мг левофлоксацину перорально.

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 ці

гендерні відмінності є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування наступних інфекційних захворювань (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості» (*Фармакодинаміка*)) у дорослих:

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (див. розділ «Особливості застосування»);
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та радикальне лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Стосовно нижчезказаних інфекційних захворювань левофлоксацин слід застосовувати лише у випадках недостатньої ефективності інших антибактеріальних лікарських засобів, які переважно застосовують для початкового лікування даних інфекцій:

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

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до інших допоміжних речовин лікарського засобу.
- Епілепсія.
- Ушкодження сухожилля, пов'язані з попереднім застосуванням фторхінолонів.
- Дитячий вік (до 18 років).
- Вагітність.
- Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними засобами та іншими препаратами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину у присутності 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 у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва засоби здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, випробуваних у ході дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю одночасно застосовувати левофлоксацин з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інша інформація

Клінічні дослідження фармакології продемонстрували, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при прийомі левофлоксацину разом з такими лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні з левофлоксацином період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 %.

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні левофлоксацину з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомляли про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у разі одночасного застосування цих засобів, необхідно контролювати показники 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 ІА та ІІІ, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні засоби) (див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)).

Інша значуща інформація

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

Особливості застосування.

Слід уникати застосування лікарського засобу пацієнтам із серйозними побічними реакціями

на хінолон – або фторхінолонвмісні засоби в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів слід розпочинати лише у разі відсутності альтернативного лікування та ретельної оцінки користь/ризик (див. також розділ «Протипоказання»).

Тривалість введення

Рекомендована тривалість введення інфузії становить щонайменше 30 хвилин для дозування 250 мг або 60 хвилин для дозування 500 мг. Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузій можуть відзначатися тахікардія та тимчасове збільшення артеріального тиску. У рідкісних випадках може спостерігатися, як наслідок, різке зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину (*l*-ізомеру офлоксацину) спостерігається виражене зниження артеріального тиску, введення інфузії слід негайно припинити.

Застосування при інфекціях, зумовлених метицилінрезистентним золотистим стафілококом (MRSA)

Дуже імовірно, що метицилінрезистентний золотистий стафілокок має перехресну резистентність до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. Тому левофлоксацин не рекомендується застосовувати для лікування відомих або підозрюваних MRSA інфекцій, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

*Застосування при інфекціях, зумовлених *E. coli**

Резистентність *E. coli*, найбільш поширеного збудника інфекцій сечових шляхів, до фторхінолонів варіює у різних країнах Європейського Союзу. Під час призначення левофлоксацину слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Застосування при легеневій формі 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 та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

При застосуванні хінолонів та фторхінолонів дуже рідко повідомляли про випадки тривалих (місяці або роки), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій з боку різних, іноді декількох, систем організму (скелетно-м'язової, нервової системи, психіки та органів чуття) незалежно від віку та наявності факторів ризику. У разі розвитку перших симптомів та ознак будь-якої серйозної побічної реакції слід негайно припинити застосування лікарського засобу та звернутися до лікаря.

Ризик тендиніту та розривів сухожиль

Під час застосування левофлоксацину рідко можуть траплятися випадки тендиніту. Найчастіше це стосується ахіллового сухожилля та може призвести до розриву сухожилля.

Тендиніти і розриви сухожиль, іноді білатеральні, можуть виникати через 48 годин після прийому левофлоксацину і навіть через кілька місяців після припинення його застосування. Найбільш схильні до тендинітів і розривів сухожиль пацієнти віком понад 60 років, пацієнти, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, а також пацієнти, які приймають кортикостероїди. Пацієнти, які перенесли трансплантацію, мають підвищений ризик розвитку тендиніту, тому лікарський засіб рекомендується з обережністю застосовувати даній популяції. Добову дозу необхідно коригувати для пацієнтів літнього віку, зважаючи на кліренс креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При застосуванні лікарського засобу пацієнтам літнього віку слід контролювати їх стан. У разі розвитку симптомів тендиніту слід проконсультуватися з лікарем. При підозрі на тендиніт застосування лікарського засобу слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

Ризик міоклонусу

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які застосовували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

Ризик захворювання, спричиненого Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування левофлоксацином (включаючи декілька тижнів після лікування), може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»). Ступінь тяжкості CDAD варіює від слабкого до стану, що може загрожувати життю. Важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається серйозна діарея під час або після лікування левофлоксацином. Якщо виникає підозра на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування лікарського засобу та одразу розпочати відповідне лікування. Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Застосування пацієнтам, схильним до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і спричинити судоми. Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання») та, як у випадку з іншими хінолонами, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з попередніми ураженнями центральної нервової системи (ЦНС) або при одночасному прийомі лікарських засобів, що знижують церебральний судомний поріг, такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі розвитку судом (див. розділ «Побічні реакції») застосування лікарського засобу слід припинити.

Застосування пацієнтам з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому лікарський засіб їм слід застосовувати з обережністю та моніторити можливе виникнення гемолізу.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю

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

Ризик реакцій підвищеної чутливості (гіперчутливості)

Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад ангіоневротичний набряк, аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку таких реакцій слід негайно припинити застосування лікарського засобу та звернутися до лікаря.

Ризик тяжких шкірних побічних реакцій

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона та медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). При призначенні лікарського засобу пацієнта слід попередити про можливі ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно контролювати їх. У разі розвитку ознак та симптомів, що свідчать про такі реакції, слід негайно припинити застосовування лікарського засобу і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта виникли тяжкі шкірні побічні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) при застосуванні левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта ні в якому разі не повинно повторюватися у будь-який час.

Ризик дисглікемії

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про відхилення рівнів глюкози у плазмі крові, включаючи гіпоглікемію та гіперглікемію. Дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку з діабетом, які отримували супутню терапію пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад сульфонілсечовина) або інсуліном. Повідомляли про випадки гіпоглікемічної коми. У разі застосування лікарського засобу пацієнтам з діабетом рекомендований ретельний моніторинг рівнів глюкози у плазмі крові (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Профілактика фотосенсибілізації

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при застосуванні левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»), з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час застосування лікарського засобу та протягом 48 годин після припинення лікування.

Застосування пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну K

Унаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин одночасно з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), у разі одночасного застосування цих засобів слід здійснювати моніторинг за коагуляційними тестами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ризик психотичних реакцій

При застосуванні хінолонів, у тому числі левофлоксацину, повідомляли про психотичні реакції. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку таких реакцій застосування лікарського засобу слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Лікарський засіб рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Аневризма/дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана.

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

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

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

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

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

Ризик подовження інтервалу QT

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими факторами ризику для подовження інтервалу QT, такими як, наприклад:

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічних засобів класу IA та III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотичних засобів);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до засобів, які подовжують інтервал QT, тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, таким категоріям пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» (Пацієнти літнього віку); розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Ризик периферичної нейропатії

При застосуванні хінолонів та фторхінолонів повідомляли про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі розвитку симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, слід звернутися до лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик гепатобіліарних порушень

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку проявів та симптомів хвороби печінки, таких як анорексія, жовтяниця, забарвлення сечі у чорний колір, свербіж або біль у ділянці живота, слід припинити застосування лікарського засобу та звернутися до лікаря.

Загострення міастенії гравіс

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із міастенією гравіс. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційний період повідомляли про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання, у пацієнтів з міастенією гравіс. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс в анамнезі.

Ризик порушення зору

Якщо під час застосування лікарського засобу спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Ризик суперінфекції

Застосування левофлоксацину, особливо протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії лікарського засобу мікроорганізмів. Якщо під час лікування розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Вплив на лабораторні дослідження

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати аналізу на опіати за допомогою більш специфічних методів. Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, і тому можливий хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Ризик гострого панкреатиту

У пацієнтів, які застосовують левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Слід негайно обстежити пацієнтів, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання. При підозрі на гострий панкреатит застосування лікарського засобу слід припинити. У разі підтвердження діагнозу, застосування лікарського засобу поновлювати не можна. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з панкреатитом в анамнезі (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 щодо припинення лікування левофлоксацином.

Інформація щодо допоміжних речовин

Лікарський засіб містить 15,4 ммоль (354 мг) натрію на 100 мл розчину. Це потрібно враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контролем вмісту натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені. Дослідження тварин не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на репродуктивну токсичність. Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження хіолонами суглобового хряща в організмі, який росте, лікарський засіб протипоказаний для застосування у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час лікування діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Годування груддю

Інформації щодо проникнення 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, лікарський засіб протипоказаний для застосування у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Левовфлоксацин не призводив до розладів фертильності та репродуктивної функції у тварин.

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

Левовфлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керувати 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, обумовлювати підвищений ризик у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного застосування.

Перед застосуванням лікарського засобу необхідно провести пробу на чутливість.

Дозування

Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до левофлоксацину можливого збудника.

Можна перейти від початкового внутрішньовенного застосування левофлоксацину до відповідного перорального прийому відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу у формі таблеток, виходячи зі стану пацієнта. З урахуванням біологічної еквівалентності пероральної та парентеральної форм можливе однакове дозування.

Дозування для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хвилину)

Показання	Добова доза	Загальна тривалість лікування ¹
	<i>(залежно від тяжкості)</i>	
Негоспітальні пневмонії	500 мг 1 або 2 рази на добу	7-14 днів
Гострий 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 і м'яких тканин	500 мг 1 або 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 пацієнтів з порушеною функцією нирок (кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв)

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

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

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією печінки

Таким пацієнтам корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та переважно виводиться нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку

Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози таким пацієнтам (див. розділ «Особливості застосування»: *(Ризик тендиніту та розривів сухожиль. Ризик подовження інтервалу QT)*).

Спосіб застосування

Лікарський засіб слід вводити у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії. Розчин вводити 1-2 рази на добу. Час інфузії становить не менше 30 хвилин для дозування 250 мг або 60 хвилин для дозування 500 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Змішування з іншими розчинами для інфузій

Розчин для інфузій левофлоксацину не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад, гідрокарбонатом натрію). Розчин для інфузій сумісний з такими розчинами для інфузій: 0,9 % розчин хлориду натрію, 5 % розчин декстрози, 2,5 % розчин декстрози у розчині Рінгера, багатокомпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти). Його не слід змішувати з іншими розчинами, крім вказаних вище.

Діти.

Застосування лікарського засобу протипоказане дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Симптоми

Найважливіші передбачувані симптоми передозування левофлоксацину стосуються ЦНС (запаморочення, порушення свідомості та судомні напади). Згідно з результатами досліджень при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалось подовження QT-інтервалу. Під час постмаркетингових досліджень спостерігали такі побічні дії з боку ЦНС як сплутаність свідомості, конвульсії, міоклонус, галюцинації та тремор.

Лікування

У разі передозування слід здійснювати симптоматичну терапію відповідно до клінічних проявів. У випадках передозування необхідно проводити ретельний нагляд за пацієнтом, включаючи ЕКГ. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Наведена нижче інформація базується на даних клінічних досліджень та на постмаркетинговому досвіді.

Частотність визначається, виходячи з такого умовного позначення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\geq 1/10000$), частотність невідома (не може бути оцінена, виходячи з наявних даних).

У кожній групі побічні реакції подано у порядку зниження їх серйозності.

Інфекції та інвазії:

нечасто – грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, резистентність патогенних мікроорганізмів.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто – лейкопенія, еозинофілія; рідко – тромбоцитопенія, нейтропенія; невідомо – недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи:

рідко – реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – анафілактичний/анафілактоїдний шок** (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи:

невідомо – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

З боку метаболізму та харчування:

нечасто – анорексія; рідко – гіпоглікемія, в основному у пацієнтів, хворих на діабет (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – гіперглікемія; гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки:*

часто – безсоння; нечасто – тривожність, сплутаність свідомості, нервовість; рідко – психотичні реакції (у т.ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитація, занепокоєність, незвичайні сновидіння, нічні кошмари, делірій; невідомо – психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення або дій (див. розділ «Особливості застосування»), манія.

З боку нервової системи:*

часто – головний біль, запаморочення; нечасто – сонливість, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку); рідко – судоми (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам'яті; невідомо – периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія (див. «Особливості застосування»), порушення нюху (паросмія), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія (порушення координації рухів), екстрапірамідні розлади, агеvзія (втрата смаку), синкопе (непритомність), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

З боку органів зору:*

рідко – зорові порушення, такі як затуманення зору (див. «Особливості застосування»); невідомо – тимчасова втрата зору (див. «Особливості застосування»), увеїт.

З боку органів слуху та рівноваги:*

нечасто – вертиго; рідко – шум у вухах; невідомо – втрата слуху, порушення слуху.

*З боку серця****:*

рідко – тахікардія, відчуття серцебиття; невідомо – шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця, шлуночкова аритмія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування»: Подовження інтервалу QT та «Передозування»).

*З боку судин****:*

часто – флебіт (стосується ін'єкційних форм); рідко – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи:

нечасто – задишка (диспное); невідомо – бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку травного тракту:

часто – діарея, блювання, нудота; нечасто – абдомінальний біль, диспепсія, здуття живота,

запор; невідомо – геморагічна діарея, що рідко може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи:

часто – підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП);
нечасто – підвищення рівня білірубіну плазми крові; невідомо – жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит.

*З боку шкіри та підшкірних тканин***:*

нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз; рідко – медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), фіксований медикаментозний висип; невідомо – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. «Особливості застосування»), лейкоцито-пластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:*

нечасто – артралгія, міалгія; рідко – ураження сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію гравіс (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – ураження мускулатури (рабдоміоліз), розрив сухожилля (наприклад ахіллового: див. розділ «Особливості застосування»), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

З боку нирок та сечовивідної системи:

нечасто – підвищені показники креатиніну у плазмі крові; рідко – гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади та реакції у місці введення:*

часто – реакції у місці введення інфузії (біль, почервоніння); нечасто – астенія; рідко – пірексія; невідомо – біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

* 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, тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгія та порушення концентрації уваги, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху) (див. розділ «Особливості застосування»).

** Анафілактичні та анафілактоїдні реакції іноді можливі навіть після застосування першої дози.

*** Реакції з боку шкіри та слизової оболонки іноді можливі навіть після застосування першої дози.

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

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються із застосуванням фторхінолонів, такі:

- екстрапірамідні симптоми та інші порушення координації рухів;
- гіперсенситивний васкуліт;
- напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Розчин для інфузій левофлоксацину не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад з гідрокарбонатом натрію).

Упаковка.

По 100 мл у флаконах, по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина/

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S., Turkey.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ОПЗЧ, квартал Г.О.Паша, 6-та вулиця, №30, Черкезкой/Текірдаг, Туреччина/

COSB G.O.Pasa Mah. 6. Cad. No:30, Cerkezkoy/Tekirdag, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.