

## **Склад**

*діюча речовина:* левофлоксацин;

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

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

## **Лікарська форма**

Розчин для інфузій.

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

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **Фармакодинаміка**

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

### Механізм дії.

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

### Співвідношення фармакокінетика (ФК)/фармакодинаміка (ФД).

Ступінь бактерицидної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C<sub>max</sub>) чи площі під фармакокінетичною кривою (AUC) і мінімальної інгібуючої концентрації (MIK).

### Механізм резистентності.

Резистентність до левофлоксацину розвивається поступово внаслідок мутації у генах-мішенях топоізомерази II типу, ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як зниження проникності бактеріальної оболонки (притаманно *Pseudomonas aeruginosa*) та ефлюксні механізми можуть впливати на чутливість до левофлоксацину. Існує перехресна резистентність між

левофлоксацином і іншими фторхінолонами. Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином і іншими класами антибактеріальних засобів.

#### Межові значення.

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

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

| Патоген                                  | Чутливі           | Резистентні    |
|------------------------------------------|-------------------|----------------|
| Enterobacterales                         | $\leq 0,5$ мг/л   | $> 1$ мг/л     |
| Pseudomonas spp.                         | $\leq 0,001$ мг/л | $> 1$ мг/л     |
| Acinetobacter spp.                       | $\leq 0,5$ мг/л   | $> 1$ мг/л     |
| Staphylococcus aureus                    |                   |                |
| Коагулазонегативні staphylococci         | $\leq 0,001$ мг/л | $> 1$ мг/л     |
| Enterococcus spp. 1                      | $\leq 4$ мг/л     | $> 4$ мг/л     |
| Streptococcus pneumoniae                 | $\leq 0,001$ мг/л | $> 2$ мг/л     |
| Streptococcus груп A, B, C та G          | $\leq 0,001$ мг/л | $> 2$ мг/л     |
| Haemophilus influenzae                   | $\leq 0,06$ мг/л  | $> 0,06$ мг/л  |
| Moraxella catarrhalis                    | $\leq 0,125$ мг/л | $> 0,125$ мг/л |
| Helicobacter pylori                      | $\leq 1$ мг/л     | $> 1$ мг/л     |
| Aerococcus sanguinicola та urinae 2      | $\leq 2$ мг/л     | $> 2$ мг/л     |
| Aeromonas spp.                           | $\leq 0,5$ мг/л   | $> 1$ мг/л     |
| ФК-ФД (невидоспецифічні) межові значення | $\leq 0,5$ мг/л   | $> 1$ мг/л     |

1 Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

2 Сприйнятливість може бути виведена з чутливості ципрофлоксацину.

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

### Зазвичай чутливі види

#### Аеробні грампозитивні бактерії:

Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus метицилінчутливий, Staphylococcus saprophyticus, Streptococci груп C і G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

#### Аеробні грамнегативні бактерії:

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

#### Анаеробні бактерії:

Peptostreptococcus.

#### Інші:

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

### Види, які можуть набувати резистентності

#### Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus метицилінрезистентний\*, 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.

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

## **Фармакокінетика**

### Абсорбція.

Перорально введений левофлоксацин швидко та майже повністю абсорбується з досягненням пікових концентрацій у плазмі крові протягом 1–2 год. Абсолютна біодоступність становить 99–100 %. Їжа мало впливає на всмоктування левофлоксацину.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг один або два рази на добу.

### Розподіл.

Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить близько 100 л після одноразового і повторного введення дози 500 мг, що вказує на його широке поширення у тканинах організму.

### Проникнення у тканини та рідини організму.

Левофлоксацин має здатність проникати у слизову оболонку бронхів, рідину альвеолярного епітелію, альвеолярні макрофаги, тканини легенів, шкіри (вміст пухирів), тканину передміхурової залози та сечу. Однак у спинномозкову рідину левофлоксацин проникає погано.

### Біотрансформація.

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею. Левофлоксацин — стереохімічно стабільний та не підлягає інверсії хіральної 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). Середній виражений загальний кліренс левофлоксацину після введення однієї дози 500 мг становив  $175 \pm 29,2$  мл/хв. Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів (перорального та внутрішньовенного).

#### Лінійність.

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

#### Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Фармакокінетика при нирковій недостатності після однократної пероральної дози 500 мг

| Кліренс креатиніну (мл/хв)     | < 20 | 20-49 | 50-80 |
|--------------------------------|------|-------|-------|
| Нирковий кліренс (мл/хв)       | 13   | 26    | 57    |
| Період напіввиведення (години) | 35   | 27    | 9     |

#### Пацієнти літнього віку.

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

#### Гендерні відмінності.

Окремий аналіз щодо пацієнтів жіночої та чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Не існує доказів того, що гендерні відмінності є клінічно значущими.

### **Показання**

Призначати дорослим для лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; (для вищезгаданих інфекцій левофлоксацин слід застосовувати лише тоді, коли використання інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендовані для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним або неможливим);
- гострий пієлонефрит, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних засобів.

### **Протипоказання**

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Епілепсія.

Побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів.

Дитячий вік (до 18 років).

Період вагітності або годування груддю.

### **Несумісність.**

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

### **Змішування з іншими розчинами для інфузій.**

Левофлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

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

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

### Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин.

*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 препаратами та іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину у разі 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 %, пробенециду — на 34 %, оскільки обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак виявлені у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності навряд чи матимуть клінічну значимість. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

*Інше.*

Клінічні дослідження фармакології продемонстрували, що на фармакокінетику левофлоксацину не чинять ніякого клінічно значущого впливу такі лікарські засоби: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

### Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби.

*Циклоспорин.*

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

*Антагоністи вітаміну К.*

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

*Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.*

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

*Інша важлива інформація.*

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

### **Особливості застосування**

Слід уникати призначення лікарського засобу пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левовфлоксацином слід починати тільки за відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризiku (див. розділ «Протипоказання»).

*Ризик резистентності.*

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

Резистентність *E. coli* (найбільш поширений збудник інфекцій сечовивідних шляхів) до фторхінолонів варіює у різних країнах. При призначенні препарату слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

*Легенева форма сибірської виразки.*

Клінічна практика базується на дослідженнях чутливості *Bacillus anthracis* in vitro, а також на експериментальних даних досліджень на тваринах разом з обмеженими даними досліджень за участі людей. Лікарям слід користуватися узгодженими національними та/або міжнародними документами щодо лікування сибірської виразки.



*Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції.*

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

*Тривалість введення.*

Тривалість інфузії повинна становити принаймні 30 хвилин для 250 мг або 60 хвилин для 500 мг розчину левофлоксацину для інфузій. Відомо, що під час інфузії офлоксацину може розвинутися тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. У рідкісних випадках через різке 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 та розриви сухожиль.*

Тендиніт і розрив сухожилля (зокрема ахіллового), іноді двосторонній, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомлялося, навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів похилого віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантованими органами та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

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

*Захворювання, спричинене Clostridium difficile.*

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час чи після лікування левофлоксацином (включаючи кілька тижнів після лікування) може бути ознакою хвороби, спричиненої Clostridium difficile. Спричинена Clostridium difficile діарея може варіювати за ступенем тяжкості від легкої до загрозливої для життя, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт (див. розділ

«Побічні реакції»). Тому важливо мати на увазі цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається серйозна діарея під час або після лікування левофлоксацином. Якщо з'являється підозра або підтвердження спричиненої *Clostridium difficile* хвороби, слід одразу припинити застосування левофлоксацину і негайно розпочати відповідне лікування. Антиперистальтичні засоби протипоказані у цій клінічній ситуації.

#### *Пацієнти, схильні до судом.*

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Розчин для інфузій Левінол протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Цей лікарський засіб, як і інші хінолони, слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими 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 появи судом лікування левофлоксацином слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

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

#### *Реакції гіперчутливості.*

Левофлоксацин може спричинити серйозні реакції гіперчутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до лікаря для проведення відповідних негайних заходів.

#### *Тяжкі шкірні побічні реакції.*

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), синдром Стівенса - Джонсона та медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть мати летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»). У разі призначення препарату слід попередити пацієнта про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і ретельно спостерігати за його станом. При появі ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, прийом левофлоксацину слід негайно припинити і розглянути можливість альтернативного лікування. Якщо у пацієнта під час застосування левофлоксацину виникла серйозна шкірна реакція, така як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса - Джонсона або DRESS-синдром, лікування левофлоксацином для такого пацієнта ніколи не слід застосовувати.

#### *Дисглікемія.*

При застосуванні хінолонів, зокрема і левофлоксацину, повідомлялося про порушення рівня глюкози в крові, включаючи як гіпоглікемію, так і гіперглікемію, як правило у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними засобами (наприклад глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується ретельний контроль рівня глюкози в крові у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Профілактика фотосенсибілізації.*

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

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

З огляду на можливе збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ / міжнародне нормалізоване відношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовувати одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Психотичні реакції.*

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому однієї дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та звернутися до лікаря. Слід розглянути альтернативну терапію засобом не з класу фторхінолонів та вжити відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами чи пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

#### *Подовження інтервалу QT.*

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

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

Пацієнти літнього віку та жінки більш чутливі до препаратів, що подовжують інтервал QT. Тому слід з обережністю використовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, у цих групах пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Передозування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»).

#### *Периферична нейропатія.*

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно проінформувати свого лікаря, аби запобігти потенційно необоротному стану (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Гепатобіліарні порушення.*

Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при прийомі левофлоксацину, переважно у

пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми захворювання печінки як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж чи болі в ділянці живота.

#### *Загострення міастенії гравіс.*

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

#### *Порушення зору.*

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

#### *Суперінфекція.*

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

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

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати, отриманих 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.

#### *Аневризма або розшарування аорти, регургітація/недостатність клапанів серця.*

Епідеміологічні дослідження свідчать про зростання ризику аневризми та розшарування аорти, особливо у літніх людей, а також ризику регургітації аортального і мітрального клапанів після прийому фторхінолонів. Повідомлялось

про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), і про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Отже, фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки користі/ризиків та після розгляду інших варіантів лікування для пацієнтів з наявністю аневризми чи вродженої вади серцевих клапанів у сімейному анамнезі, пацієнтів зі встановленим діагнозом аневризми аорти чи розшарування аорти, пацієнтам із захворюванням серцевого клапана, а також за наявності інших факторів ризику, а саме:

- фактори ризику розвитку аневризми аорти, розшарування аорти, регургітації/недостатності клапанів серця: захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана, синдром Елерса - Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;
- фактори ризику розвитку аневризми та розшарування аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу, гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

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

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

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

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

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

Левінор, розчин для інфузій, має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Такі небажані побічні реакції з боку нервової системи, як запаморочення, сонливість, розлади зору і слуху, порушують здатність концентрувати увагу і швидко реагувати. Тому лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які керують транспортними засобами або працюють з механізмами, що

вимагають підвищеної уваги.

## **Застосування у період вагітності або годування груддю**

*Вагітність.* Кількість даних про застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежена. Дослідження на тваринах не виявили прямих або непрямих небажаних ефектів на репродуктивну функцію. Однак з огляду на відсутність клінічних даних і наявність експериментальних даних про ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, що росте, левофлоксацин протипоказано застосовувати вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

*Грудне вигодовування.* Левінор, розчин для інфузій, протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо інформації про те, чи потрапляє левофлоксацин у грудне молоко; проте інші фторхінолони виводяться з грудним молоком. За відсутності клінічних даних і з огляду на наявність експериментальних даних про ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, що росте, левофлоксацин протипоказано застосовувати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

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

## **Спосіб застосування та дози**

Лікарський засіб для внутрішньовенного введення застосовувати протягом 3 годин після перфорації гумової пробки. Захист від світла при інфузії не потрібний. При кімнатному освітленні розчин для внутрішньовенного введення можна зберігати не більше 3 діб без захисту від світла.

Препарат вводити внутрішньовенно повільно 1 або 2 рази на добу. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до препарату можливого збудника. Після початкової внутрішньовенної терапії левофлоксацином лікування може бути продовжено левофлоксацином у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з тим самим дозуванням, згідно з інструкцією для медичного застосування, відповідно до стану пацієнта. Враховуючи біоеквівалентність парентеральної та пероральної форми, можна застосовувати таке ж дозування.

### *Дозування.*

Для лікування дорослих з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв, рекомендовано такі дози препарату:

| Показання                                 | Доза, мг | Кількість прийомів на добу | Тривалість лікування* |
|-------------------------------------------|----------|----------------------------|-----------------------|
| Негоспітальна пневмонія                   | 500      | 1-2 рази                   | 7-14 днів             |
| Гострий пієлонефрит                       | 500      | 1 раз                      | 28 днів               |
| Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів   | 500      | 1 раз                      | 7-14 днів             |
| Хронічний бактеріальний простатит         | 500      | 1 раз                      | 28 днів               |
| Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин | 500      | 1-2 рази                   | 7-14 днів             |

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

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

*Застосування в особливих популяціях пацієнтів.*

Дозування для дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок, у яких кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв:

| Кліренс креатиніну                           | Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції) |                           |                           |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                              | 250 мг / 24 години                              | 500 мг / 24 години        | 500 мг / 12 годин         |
| 50-20 мл/хв                                  | перша доза: 250 мг                              | перша доза: 500 мг        | перша доза: 500 мг        |
|                                              | наступні: 125 мг / 24 год                       | наступні: 250 мг / 24 год | наступні: 250 мг / 12 год |
| 19-10 мл/хв                                  | наступні: 125 мг / 48 год                       | наступні: 125 мг / 24 год | наступні: 125 мг / 12 год |
| <10 мл/хв (а також при гемодіалізі та НАПД1) | наступні: 125 мг / 48 год                       | наступні: 125 мг / 24 год | наступні: 125 мг / 12 год |



1 Після гемодіалізу або неперервного амбулаторного перитонеального діалізу (НАПД) додаткові дози не потрібні.

*Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки.*

Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці.

*Дозування для пацієнтів літнього віку.*

Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози.

Розчин для внутрішньовенного введення Левінор вводиться внутрішньовенно повільно шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення повинна бути не менше 30 хвилин для дози 250 мг або не менше 60 хвилин для дози 500 мг.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, рекомендується продовжувати лікування препаратом Левінор принаймні протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

## **Діти**

Дітям і підліткам (до 18 років) не можна призначати левофлоксацин, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща (див. розділ «Протипоказання»).

## **Передозування**

Відповідно до результатів досліджень токсичності лікарського засобу на тваринах і досліджень клінічної фармакології, які проводилися із застосуванням супратерапевтичних доз, найбільш значущими симптомами, на які можна очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС), такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомний напад, а також подовження інтервалу QT.

У рамках досвіду застосування лікарського засобу у післяреєстраційний період у таких випадках спостерігалися ефекти з боку ЦНС, такі як стан сплутаності свідомості, судоми, галюцинації і тремор.

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

антидотів не існує.

## **Побічні реакції**

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ), частота невідома (не може бути оцінена, виходячи з наявних даних).

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи.* Нечасто: лейкопенія, еозинофілія. Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія. Частота невідома: панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*З боку нирок та сечовидільної системи.* Нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові. Рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

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

*Інші небажані побічні ефекти, що асоціюються з прийомом фторхінолонів:* екстрапірамідні симптоми та інші порушення координації рухів, алергічний васкуліт, напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

\* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявності факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи органів (у тому числі тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, парестезії, пов'язані з нейропатією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та нюху).

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

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

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

### **Упаковка**

По 100 мл у пляшці, по 1 пляшці у пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Приватне акціонерне товариство «Інфузія».

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

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

## **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).