

Склад

діюча речовина: левофлоксацин;

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

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

Лікарська форма

Розчин для інфузій.

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

Фармакотерапевтична група

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S(-)енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацин.

Механізм дії

Як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-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 (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 левофлоксацину, визначені EUCAST
[Європейський комітет з визначення чутливості до антимікробних засобів]
(версія 10.0, 01-01-2020)*

Таблиця 1

Патогенні	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> коагулазонегативні	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 2 мг/л

<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ 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>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами ⁴	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л

¹ Лише неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

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

Поширеність резистентності окремих видів може варіювати географічно та з часом, тому бажано отримати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі потреби 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*, *группи 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:

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

Види, набути (вторинна) резистентність яких може бути проблематичною

Аеробні грампозитивні бактерії:

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний*,
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.

Абсорбція

При пероральному застосуванні левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 1-2 години. Абсолютна біодоступність становить 99-100 %.

Їжа мало впливає на всмоктування левофлоксацину.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1 або 2 рази на добу.

Розподіл

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

Проникнення у тканини та рідини організму

Левофлоксацин має здатність проникати 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 зі сечею. Левофлоксацин — стереохімічно стабільний 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 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 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 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:

Таблиця 2

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

Пацієнти літнього віку

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

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 (див. розділи «Фармакодинаміка», «Особливості застосування»):

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

(при вищезгаданих інфекціях лікарський засіб слід застосовувати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендовані для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним або неможливим);

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

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до 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

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, НПЗП 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 % та пробенециду на 34 %, оскільки обидва препарати 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 застосовувати левофлоксацин разом із лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інша інформація

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

дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив препарату Левопро на інші лікарські засоби

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) повідомлялося про підвищення показників коагуляційних тестів (ПЧ [протромбіновий час] / міжнародне нормалізаційне відношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Тому у разі одночасного застосування цих засобів потрібно контролювати показники коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, 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, антипсихотичні засоби) (див. розділ «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT»).

Інша важлива 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 щодо застосування

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

Застосування при інфекціях, зумовлених метицилінрезистентним золотистим стафілококом (MRSA)

Дуже імовірно, що метицилінрезистентний золотистий стафілокок має перехресну резистентність до фторхінолонів, зокрема до левофлоксацину. У

зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим або підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину (та якщо загальноприйняті антибактеріальні засоби для лікування інфекцій MRSA не підходять).

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

Резистентність *E. coli* (найпоширеніший збудник інфекцій сечовивідних шляхів) до фторхінолонів варіює у різних країнах. При призначенні препарату 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 незворотні серйозні побічні реакції

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

Тривалість введення

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 офлоксацину може розвинутися тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. У рідкісних випадках через раптове 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.

Вміст натрію потребує врахування пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим споживанням натрію.

Тендиніт та розриви сухожилля

Тендиніт і розрив сухожилля (зокрема ахіллового сухожилля), іноді двобічний, можуть виникати вже через 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 літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантованими органами та пацієнтів, які одночасно лікувалися 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.

Міоклонус

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

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування левофлоксацином (включаючи кілька тижнів після лікування) може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається серйозна діарея під час або після лікування левофлоксацином. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід одразу припинити інфузію левофлоксацину та одразу розпочати відповідне лікування. Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знизити судомний поріг і викликати судоми.

Левопро, розчин для інфузій, протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання») і, як і інші хінолони, 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, таких як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи судом (див. розділ «Побічні реакції») лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними або явними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів. Тому лікарський засіб їм слід застосовувати з обережністю та стежити за можливим виникненням 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 час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад ангіоневротичний набряк, аж до анафілактичного шоку), іноді після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку таких реакцій слід негайно припинити застосування лікарського засобу та звернутися до лікаря.

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-синдром), які можуть бути небезпечними для життя або навіть летальними (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку призначення препарату пацієнти повинні бути попереджені про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та перебувати під ретельним наглядом. 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 у такого пацієнта ніколи в жодному разі не слід починати знову.

Дисглікемія

Як і у разі застосування інших хінолонів, повідомлялося про порушення рівня глюкози в крові, включаючи як гіпоглікемію, так і гіперглікемію, зазвичай у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними лікарськими засобами (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. У разі застосування лікарського засобу пацієнтам із 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

Повідомлялося про випадки фоточутливості при застосуванні левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Щоб уникнути фоточутливості, 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.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Існує ймовірність збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ / міжнародне нормалізоване відношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином). Тому у разі одночасного застосування цих засобів слід здійснювати моніторинг показників коагуляційних тестів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

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

Подовження інтервалу QT

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- 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, нейролептиків);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливі до препаратів, що подовжують інтервал QT. Тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, таким категоріям пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози. Дозування для пацієнтів літнього віку», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводила до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які застосовують препарат, необхідно повідомити свого лікаря, щоб 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, зі 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, забарвлення сечі у чорний колір, свербіж або біль у ділянці живота.

Загострення міастенії ґравіс

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з міастенією ґравіс. У післяреєстраційному періоді відомо про 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, аналіз сечі на опіати може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути потреба підтвердити позитивні результати аналізу на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим спричиняти хибнонегативні результати при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Аневризма або розшарування аорти та регургітація/недостатність клапана серця

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після прийому фторхінолонів. У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та розташування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітацією/недостатністю будь-якого із клапанів серця (див. розділ «Побічні реакції»).

Таким чином, фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки користі/ризиків та після розгляду інших варіантів терапії у пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом захворювання аневризмою або вродженої хвороби серцевих клапанів, або у пацієнтів з діагнозом аневризми аорти та/або розташування аорти або захворювання серцевих клапанів, або при наявності факторів ризику або умов, що спричиняють:

- як аневризму аорти, так і розшарування та регургітацію/недостатність серцевих клапанів (наприклад, порушення з боку сполучної тканини, такі як синдром Марфана, або синдром Елерса — Данло, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково:
- при аневризмі та розшаруванні аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаюса або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково:
- при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик виникнення аневризми та розшарування аорти та їх розриву також може підвищуватися у пацієнтів, які одночасно застосовують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю у грудях або у спині пацієнтам слід поради негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися до лікаря у разі виникнення гострої задишки, нового нападу прискореного серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які застосовують левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнтів, у яких виникла нудота, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, треба негайно обстежити. Якщо є підозра на гострий панкреатит, застосування лікарського засобу слід припинити. У разі підтвердження діагнозу застосування левофлоксацину 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 розвинутиися недостатність кісткового мозку, зокрема лейкопенія, нейтропенія, панцитопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, апластична анемія або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо є підозра на будь-яке з цих порушень, слід контролювати результати аналізу крові. У разі отримання аномальних результатів потрібно розглянути припинення лікування левофлоксацином.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Обсяг даних щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежений. Дослідження на тваринах не вказують на пряму або непряму репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, лікарський засіб протипоказаний для застосування у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Період грудного годування.

Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують грудьми. Інформації щодо проникнення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча відомо, що 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 грудного годування (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Фертильність.

Левофлоксацин не спричиняв розлади фертильності та репродуктивної функції у тварин.

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

Левофлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть знижувати 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

Препарат 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.

Можна перейти від початкового внутрішньовенного застосування левофлоксацину до перорального прийому відповідно до інструкції для медичного застосування левофлоксацину у формі таблеток, виходячи зі стану пацієнта. З огляду на біологічну еквівалентність пероральної і парентеральної форм можливе однакове дозування.

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

Таблиця 3

Показання	Добова доза (залежно від ступеня тяжкості)	Тривалість лікування* (залежно від ступеня тяжкості)
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг 1 раз	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500 мг 1-2 рази	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500 мг 1 раз	8 тижнів

* Тривалість лікування охоплює внутрішньовенне та пероральне застосування лікарського засобу. 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 становить менше 50 мл/хв:

Таблиця 4

Режим дозування			
Кліренс креатиніну	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
50-20 мл/хв	перша доза – 250 мг наступні – 125 мг/24 год	перша доза – 500 мг наступні – 250 мг/24 год	перша доза – 500 мг наступні – 250 мг/12 год
19-10 мл/хв	перша доза – 250 мг наступні – 125 мг/48 год	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг/24 год	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг/12 год
<10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД ¹)	перша доза – 250 мг наступні – 125 мг/48 год	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг/24 год	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг/24 год

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

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки.

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

Дозування для пацієнтів літнього віку.

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

Спосіб застосування

Левопро, розчин для інфузій, вводиться у вигляді *повільної* внутрішньовенної інфузії; розчин вводити 1–2 рази на добу. Тривалість введення повинна бути не менше 30 хвилин для дози 250 мг або не менше 60 хвилин для дози 500 мг (див. розділи «Особливості застосування»).

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

Діти

Застосування лікарського засобу протипоказане дітям і підліткам (віком до 18 років) (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування

Згідно з результатами досліджень токсичності на тваринах і клінічних фармакологічних досліджень, проведених із дозами, що перевищують терапевтичні, найважливіші передбачувані симптоми передозування левофлоксацину стосуються центральної нервової системи, такі як сплутаність та порушення свідомості, запаморочення, судомні напади, галюцинації та тремор, подовження інтервалу QT.

Під час постмаркетингових досліджень спостерігали такі побічні дії з боку ЦНС, як сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації та тремор.

У разі передозування потрібно застосовувати симптоматичну терапію відповідно до клінічних проявів. Слід проводити ретельний нагляд за пацієнтом, включно з ЕКГ, через можливе подовження інтервалу QT. Гемодіаліз, зокрема перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні ефекти

Інформація, наведена нижче, ґрунтується на даних клінічних досліджень із залученням понад 8300 пацієнтів і на великому постмаркетинговому досвіді.

Частоту побічних реакцій визначали за такими категоріями: 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).

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

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: недостатність кісткового мозку, зокрема апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи. Рідко: реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»). Частота невідома: анафілактичний шок^а, анафілактоїдні реакції^а (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку метаболізму та харчування. Нечасто: анорексія. Рідко: гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»). Частота невідома: гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

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

З боку нервової системи.* Часто: головний біль, запаморочення. Нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія. Рідко: судоми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам'яті. Частота невідома: периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія (див. «Особливості застосування»), порушення нюху (паросмія), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія (порушення координації рухів), екстрапірамідні розлади, агевзія (втрата смаку), синкопе (непритомність), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус.

З боку органів зору.* Рідко: зорові порушення, наприклад затуманення зору (див. «Особливості застосування»). Частота невідома: тимчасова втрата зору (див. «Особливості застосування»), увеїт.

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

*З боку серця**.* Рідко: тахікардія, відчуття 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 ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

*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: біль у животі, диспепсія, здуття живота, запор. Частота невідома: геморагічна діарея, що рідко може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. Часто: підвищення показників печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП). Нечасто: підвищення білірубіну крові. Частота невідома: жовтяниця та тяжкі ураження печінки, включаючи летальні випадки гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»), гепатит.

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

З боку шкіри та підшкірних тканин^b. Нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз. Рідко: медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), фіксований медикаментозний дерматит. Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, поліморфна еритема, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»), лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.* Нечасто: артралгія, міалгія. Рідко: ураження сухожиль (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), включаючи тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, що може мати особливе значення для пацієнтів з міастенією (див. розділ «Особливості застосування»). Частота невідома: гострий некроз скелетних м'язів (рабдоміоліз), розрив сухожиль, наприклад ахіллового сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), 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 (у разі внутрішньовенного введення). Нечасто: астения. Рідко: гарячка. Частота невідома: біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються із застосуванням фторхінолонів, — напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

^a Анафілактичні та анафілактоїдні реакції іноді можуть виникати навіть після першої дози.

^b Реакції з боку шкірно-слизової оболонки іноді можуть виникати навіть після першої дози.

* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику спостерігалися тривалі (протягом декількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні (іноді на декілька відразу) системи органів 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 нюху).

** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, зафіксовано випадки виникнення аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого із клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Несумісність

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

Змішування з іншими розчинами для інфузій

Левовфлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

- 0,9 % розчин хлориду натрію;
- 5 % моногідрат глюкози;
- багатокомпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти).

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

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

Упаковка

По 100 мл або 150 мл у пляшці, по 1 пляшці у пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Приватне акціонерне товариство «Інфузія».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

або

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