

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
17.10.2019 № 2109
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17688/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.07.2022 № 1180

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОТРЕН
(LEVOTREN)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 мл розчину містить левофлоксацину (у вигляді гемігідрату) 5 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.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01MA12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії. Як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

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

Механізм резистентності. Резистентність до левофлоксацину розвивається внаслідок поетапного процесу мутації генів, які кодують обидві топоізомеразу типу II: ДНК-гіразу і топоізомеразу IV. Інші механізми резистентності, такі як проникнення через бар'єр (характерний для *Pseudomonas aeruginosa*) і механізм ефлюксу, можуть також впливати на чутливість до левофлоксацину.

Існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолами.

Завдяки механізму дії, зазвичай не спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Граничні значення. Рекомендовані EUCAST (Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості) граничні значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від організмів помірно чутливих (помірно резистентних) та помірно чутливі від резистентних організмів, представлено у нижченаведеній таблиці тестування МІК (мг/л).

Клінічні граничні значення МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 2.0, 2012-01-01):

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

¹ Граничні значення встановлені для терапії високими дозами.

² Можливий низький рівень резистентності (МІК ципрофлоксацину 0,12–0,5 мг/л), але не існує доказів, що він має клінічне значення для *H. influenzae*.

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

Ізоляти із підтвердженим МІК вище вказаного граничного значення резистентності вважаються резистентними до тих пір, поки стосовно них не будуть отримані дані щодо клінічної реакції.

⁴ Граничні значення пероральних та внутрішньовенних доз 1–2 рази на добу по 500 мг.

Поширеність резистентності окремих видів може варіювати географічно та з часом бажано отримати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності є такою, що корисність агента щонайменше при деяких типах інфекцій є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метициліночутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci, group C and G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

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

Анаеробні бактерії: *Peptostreptococcus*.

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

Види, які можуть набувати резистентності

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метицилінорезистентний*, *Coagulase negative 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*.

Резистентні штами

Аеробні грампозитивні штами: *Enterococcus faecium*

* Метицелінорезистентний *S. Aureus* можуть мати корезистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1–2 годин. Абсолютна біодоступність становить приблизно від 99 до 100 %.

Їжа має незначний вплив на всмоктування левофлоксацину.

Умови стійкого стану досягаються після одного чи двох введень 500 мг за схемою прийому лікарського засобу протягом 48 годин.

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 дози, що вказує на його широке поширення у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Левофлоксацин добре проникає у бронхіальну слизову оболонку, рідину епітеліальної вистілки, альвеолярні макрофаги, тканину легенів, шкіри (рідина пухиря), тканини простати і сечі. Однак левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну (спинномозкову) рідину.

Біотрансформація

Левофлоксацин метаболізується незначною мірою, метаболітами є дисметиллевофлоксацин та левофлоксацину N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості лікарського засобу, що виділяється з 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). Виводиться в основному нирками (понад 85 % введеної дози). Середній виражений загальний кліренс левофлоксацину після введення 1 дози 500 мг становив $175 \pm 29,2$ мл/хв. Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що пероральний та внутрішньовенний шляхи введення є взаємозамінними.

Лінійність

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні доз 50–1000 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 1.

Таблиця 1

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20–40	50–80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (год)	35	27	9

Пацієнти літнього віку

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

Гендерні відмінності

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Левотрен, розчин для інфузій призначений для лікування наступних інфекційних захворювань у дорослих:

- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
(стосовно вищевказаних інфекційних захворювань левофлоксацин слід призначати лише у випадках недостатньої ефективності інших антибактеріальних лікарських засобів, які переважно застосовують для початкового лікування даних інфекцій);
- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика і радикальне лікування.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до левофлоксацину, до інших хінолонів або до будь-якої із допоміжних речовин препарату;
- епілепсія;
- ураження сухожилів при прийомі фторхінолонів в анамнезі;
- дитячий вік (до 18 років);
- вагітність;
- період лактації.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на препарат Левотрен.

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби. У клінічних випробуваннях не виявлено фармакокінетичної взаємодії між левофлоксацином та 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 присутності фенбуфену зростала на 13 % у порівнянні з концентрацією при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин. Пробенецид та циметидин мали статистично значимий вплив на виведення левофлоксацину.

Нирковий кліренс знижувався у присутності циметидину (24 %) та пробенециду (34 %). Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати секрецію левофлоксацину в ниркових каналцях. Однак у разі застосування доз, випробуваних 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 каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інші лікарські засоби. Клінічні дослідження фармакології не продемонстрували клінічно значущого впливу на фармакокінетику левофлоксацину при прийомі левофлоксацину разом з карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив Левотрену 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 варфарином) повідомлялося про підвищення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне співвідношення) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції (див. розділ “Особливості застосування”).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ “Особливості застосування”). Подовження інтервалу QT).

Теофілін. У дослідженнях фармакодинамічних взаємодій левофлоксацин не впливав на фармакокінетику теофіліну (який є маркерним субстратом CYP1A2), вказуючи на те, що левофлоксацин не інгібує CYP1A2.

Особливості застосування.

Необхідно уникати застосування левофлоксацину у пацієнтів, які зазнали серйозних негативних реакцій в минулому при застосуванні препаратів, які містять хінолони або фторхінолони (див. розділ “Побічні реакції”).

Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки за відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі / ризику (див. розділ “Протипоказання”).

Довготривалі, такі, що ведуть до втрати працездатності і потенційно незворотних серйозних небажаних ефектів препарату.

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалого (тривали місяці або роки), таких, що ведуть до втрати працездатності і потенційно незворотних серйозних небажаних ефектів препарату, вражаючих різні, іноді множинні, системи організму (опорно-рухову, нервову, психотичну та органи чуття) у пацієнтів, які приймали хінолони і фторхінолони незалежно від віку і раніше існуючих факторів ризику.

Застосування левофлоксацину слід негайно припинити за перших ознак або симптомах будь-яких серйозних негативних реакцій і пацієнтам слід звернутися за порадою до фахівця, який призначив лікарський засіб.

Метицилінорезистентний *S. aureus* (MRSA) може мати корезистентність до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. Тому левофлоксацин не рекомендується для лікування відомих або ймовірних інфекцій, викликаних MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних досліджень підтвердили чутливість мікроорганізмів до левофлоксацину (і рекомендовані антибактеріальні препарати для лікування інфекцій MRSA вважаються непридатними).

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

Резистентність до фторхінолонів *E. coli* — найбільш поширеного збудника інфекцій сечовивідних шляхів — різниться у всіх країнах Європейського Союзу. Лікарям, що призначають препарат, рекомендується брати до уваги місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Легенева форма сибірської виразки: рекомендації щодо застосування людям ґрунтуються на даних чутливості *Bacillus anthracis in vitro*, на експериментальних даних, отриманих під час досліджень на тваринах та на обмежених даних щодо людей. Лікарям слід звертатись до національних і/або міжнародних консенсусних документів щодо лікування сибірської виразки.

Тривалість введення. Слід дотримуватись рекомендованої тривалості введення розчину для інфузій Левотрену, яка становить щонайменше 60 хвилин для 500 мг. Відомо, що під час

інфузії офлоксацину, можуть виникати тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. У рідкісних випадках як наслідок може спостерігатися різке зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину (L-ізомеру офлоксацину) спостерігається виражене зниження артеріального тиску, введення препарату слід негайно припинити.

Вміст натрію. Цей лікарський засіб містить 15,8 ммоль (або 363 мг) натрію на 100 мл розчину. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Тендиніт та розриви сухожиль. Тендиніт та розриви сухожиль (зокрема ахіллового сухожилля, але не тільки його) іноді білатеральні, можуть розвиватись протягом 48 годин після початку лікування левофлоксацином, але відомо про такі випадки, коли минало до декількох місяців після припинення лікування. Ризик тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів, віком понад 60 років, у пацієнтів з порушеними функціями нирок, у пацієнтів, що отримують препарат у добовій дозі 1000 мг, у пацієнтів, які перенесли трансплантацію і у пацієнтів, які приймають кортикостероїди. Таким чином, одночасне застосування левофлоксацину і кортикостероїдів повинно бути виключено.

При перших ознаках тендиніту (запалення, хворобливий набряк) лікування повинно бути припинено і розглянуті альтернативні методи лікування.

Необхідно розпочати належне лікування ураженого сухожилля (наприклад, іммобілізацію) (див. розділи “Протипоказання” та “Побічні реакції”).

Кортикостероїди не повинні застосовуватися при появі ознак тендинопатії.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile. Діарея, особливо у тяжких випадках, персистувальна та/або геморагічна, під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі кілька тижнів після лікування) може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile* (CD-АД, *Clostridium difficile*-асоційована діарея). CD-АД може змінюватися за тяжкістю від легкої до загрозової для життя, найтяжчою формою є псевдомембранозний коліт (див. розділ “Побічні реакції”). Тому важливо враховувати можливість цього діагнозу у пацієнтів, у яких розвивається тяжка діарея під час або після лікування левофлоксацином. Якщо виникають підозри на CD-АД, левофлоксацин слід відмінити і негайно розпочати належне лікування. Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом. Хінолони можуть знижувати судомний поріг і бути причиною судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією (див. розділ “Протипоказання”) і, як і інші хінолони, левофлоксацин слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, або при одночасній терапії активними речовинами, які знижують церебральний судомний поріг, наприклад теофіліном (див. розділ “Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”). У разі появи судомного нападу (див. розділ “Побічні реакції”) лікування левофлоксацином необхідно припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів. Тому під час лікування таких пацієнтів левофлоксацином слід контролювати стан пацієнта на предмет виникнення гемолізу.

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

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості). Левофлоксацин може спричинити серйозні реакції підвищеної чутливості (наприклад ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози (див. розділ “Побічні реакції”). У такому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до лікаря.

Тяжкі бульозні реакції. При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про випадки тяжких бульозних шкірних реакціях, таких як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див. розділ “Побічні реакції”). Пацієнтам слід рекомендувати

негайно звернутися до лікаря перед тим, як продовжити лікування, якщо виникають реакції з боку шкіри та/або слизових оболонок.

Зміна рівня глюкози в крові. При застосуванні хінолонів, особливо пацієнтам з цукровим діабетом, які одночасно приймали пероральні гіпоглікемічні засоби (у т. ч. глібенкламід) або інсулін, повідомлялося про зміни рівня глюкози в крові (гіперглікемію і гіпоглікемію). Спостерігалися випадки гіпоглікемічної коми. Пацієнтам з цукровим діабетом необхідно контролювати рівень цукру в крові (див. розділ “Побічні реакції”).

Профілактика реакції фоточутливості. Під час лікування левофлоксацином повідомлялося про реакції фоточутливості (див. розділ “Побічні реакції”). Пацієнтам рекомендується уникати сонячного опромінення та УФ-променів (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування з метою запобігання фотосенсибілізації.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К. У зв'язку з імовірністю збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), слід спостерігати за показниками 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. У дуже рідкісних випадках такі реакції прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після одноразової дози левофлоксацину (див. розділ “Побічні реакції”). Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами та пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Аневризма і розшарування аорти. Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми і розшарування після прийому фторхінолонів, особливо у пацієнтів похилого віку.

Тому фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки корисності та ризику та після розгляду інших варіантів лікування у пацієнтів з позитивним сімейним анамнезом аневризми, або у пацієнтів з діагнозом аневризми аорти і / або розшарування аорти, або при наявності інших факторів ризику або умов, що ведуть до розвитку аневризми та розшарування аорти (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса-Данлоса, артерит Такаюсу, гігантоклітинний артерит, хвороба Бехсета, гіпертонія, наявний атеросклероз).

У разі раптової абдомінальної, грудної або болі в спині, пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

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

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- одночасне застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- хвороби серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку і жінки можуть бути більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. Тому застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, цій групі пацієнтів слід з обережністю (див. розділи “Спосіб застосування та дози”, “Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”, “Побічні реакції”, “Передозування”).

Периферична нейропатія. Повідомлялося про випадки сенсорної чи сенсомоторної периферичної нейропатії у пацієнтів, які приводили до парестезії, гіпостезії, дізестезії у пацієнтів, що приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Пацієнтам, які лікуються левофлоксацином, слід рекомендувати інформувати свого лікаря, якщо у нього розвиваються симптоми нейропатії, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, прийом

левофлоксацину слід припинити, щоб попередити виникнення необоротного стану. (див. розділ “Побічні реакції”).

Гепатобіліарні порушення. Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожувала життю, при прийомі левофлоксацину, в основному у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж чи біль у ділянці живота.

Загострення псевдопаралітичної міастенії (*myasthenia gravis*). Фторхінолони, у тому числі левофлоксацин, мають нейром’язову блокувальну активність і можуть загострювати м’язову слабкість у пацієнтів з міастенією. У постмаркетинговий період при застосуванні левофлоксацину спостерігалися серйозні побічні реакції, у тому числі смертельні випадки та потреба в штучній вентиляції легенів, які пов’язувалися з прийомом фторхінолонів пацієнтами з міастенією. Левофлоксацин не рекомендовано пацієнтам з міастенією в анамнезі.

Порушення зору. Слід негайно звернутися до офтальмолога при розвитку будь-яких порушень зору (див. розділи “Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами” і “Побічні реакції”).

Суперінфекція. Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призвести до надмірного росту нечутливих до нього мікроорганізмів. Якщо у період лікування розвивається суперінфекція, то слід вжити відповідних заходів.

Опіати. У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин може інгібувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і тому давати хибнонегативний результат при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Обсяг даних щодо застосування левофлоксацину вагітними жінками обмежений. Дослідження на тваринах не вказують на пряму або непряму репродуктивну токсичність. Однак за відсутності даних щодо застосування людям і за наявності експериментальних даних, що вказують на ризик пошкодження хрящів організму, що росте, внаслідок дії фторхінолонів, левофлоксацин протипоказаний вагітним (див. розділ “Протипоказання”).

Годування груддю. Левофлоксацин протипоказаний жінкам, що годують груддю. Існує недостатньо інформації про потрапляння левофлоксацину у грудне молоко. Однак, інші фторхінолони потрапляють до материнського молока. За відсутності даних щодо застосування людям і за наявності експериментальних даних, що вказують на ризик пошкодження хрящів організму, що росте, внаслідок дії фторхінолонів, левофлоксацин протипоказаний жінкам, що годують груддю (див. розділ “Протипоказання”).

Фертильність. Левофлоксацин не викликає порушення фертильності або репродуктивності у тварин.

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

Деякі небажані ефекти, такі як запаморочення, сонливість, порушення зору, можуть погіршувати здатність пацієнтів до концентрації уваги та реакції і створювати ризик у ситуаціях, коли така здатність має велике значення (наприклад, керування автомобілем або робота з механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовують внутрішньовенно 1–2 рази на добу.

Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Стосовно дозування слід дотримуватися рекомендацій для пацієнтів з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв, наведених у таблиці 2.

Таблиця 2

Показання	Доза, мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування
Негоспітальні пневмонії	500	1–2 рази	7–14 днів
Гострий пієлонефрит	500	1 раз	7–10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1 раз	7–14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500*	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500	1–2 рази	7–14 днів

* Відповідно до стану пацієнта через кілька днів можна перейти від внутрішньовенного введення левофлоксацину до перорального застосування з тим самим дозуванням.

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, для хворих із ослабленою функцією нирок дозу слід зменшити.

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв, наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
	250 мг/ 24 год	500 мг/ 24 год	500 мг/ 12 год
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 з порушеннями функцій печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо функції нирок не порушені, немає потреби у корекції дози.

Лікарський засіб вводиться повільно внутрішньовенно шляхом краплинної інфузії.

Тривалість введення повинна бути не менше 30 хвилин для дози 250 мг або не менше 60 хвилин для дози 500 мг.

Відповідно до стану пацієнта, через кілька днів можливий перехід від внутрішньовенного введення до перорального прийому левофлоксацину з тим же дозуванням.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, рекомендується продовжувати лікування лікарським засобом

принаймні протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Підготовка препарату для внутрішньовенного введення

- тримати пакет портом вгору;
- відкрити захисний ковпачок від інфузійного порту;
- ввести голку для препарату в інфузійний порт обертовими рухами;
- розмістити пакет на штативі для інфузійних розчинів.

Під час інфузії не потрібен захист препарату від світла.

З точки зору мікробіології препарат слід використовувати одразу. Якщо він не буде використаний, відповідальність за час експлуатаційної стабільності та за умови, які передували застосуванню, несе користувач.

Невикористаний розчин або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Змішування з розчинами для інфузій.

Лікарський засіб сумісний з такими розчинами для інфузій: 0,9 % розчин хлориду натрію, 5 % моногідрат глюкози, 2,5 % глюкоза у розчині Рінгера, багатокомпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти).

Діти.

Левофлорксацин протипоказаний для застосування дітям, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Симптоми передозування препарату стосуються центральної нервової системи (ЦНС): сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади. У постмаркетинговий період застосування левофлорксацину спостерігалися ефекти з боку ЦНС, у тому числі сплутаність свідомості, судоми, галюцинації і тремор.

Лікування симптоматичне. Через можливу пролонгацію інтервалу QT слід контролювати роботу серця за допомогою ЕКГ. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлорксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Побічні реакції описані відповідно до класів систем органів MedRA, визначаються за частотою:

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 ($\leq 1/10000$);

невідомо (не може бути оцінена, виходячи з наявних даних).

Інфекції та інвазії. Нечасто: грибкові інфекції, включаючи гриби роду *Candida*, розмноження інших резистентних мікроорганізмів.

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

З боку імунної системи. Рідко: ангіоневротичний набряк, гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»). Невідомо: анафілактичний шок, анафілактоїдний шок, які можуть іноді виникати навіть після першої дози (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку травного тракту та метаболізму. Нечасто: анорексія. Рідко: гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий 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, кошмари.

Невідомо: психотичні розлади з самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ “Особливості застосування”).

З боку центральної нервової системи. Часто: головний біль, запаморочення. Нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія. Рідко: судоми (див. розділи “Протипоказання” та “Особливості застосування”), парестезія. Невідомо: периферична сенсорна нейропатія (див. розділи “Особливості застосування”), периферична сенсорна моторна нейропатія (див. розділи “Особливості застосування”), паросмія, включаючи аносмію, дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

*З боку органів зору.** Рідко: зорові розлади, такі як затуманений зір (див. розділ «Особливості застосування»). Невідомо: тимчасова втрата зору (див. розділ “Особливості застосування”).

*З боку органів слуху та вушного лабіринту.** Нечасто: вертиго. Рідко: шум у вухах. Невідомо: втрата слуху, порушення слуху.

З боку серцево-судинної системи. Рідко: тахікардія, відчуття серцебиття. Невідомо: шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця, шлуночкова аритмія та аритмія типу *torsade de pointes* (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

З боку судинної системи. Часто (стосується тільки форми препарату для внутрішньовенного введення): флебіт. Рідко: артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: Нечасто: задишка, бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: діарея, блювання, нудота. Нечасто: біль у животі, диспепсія, здуття живота, запор. Невідомо: геморагічна діарея, яка рідко може бути ознакою ентероколіту, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ “Особливості застосування”), панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: Часто: підвищення показників печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП). Нечасто: підвищення рівня білірубіну. Невідомо: жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи гостру летальну печінкову недостатність, переважно у пацієнтів з важкими основними захворюваннями (див. розділ “Особливості застосування”). Гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин. Нечасто: висип, свербіж шкіри, кропив'янка, гіпергідроз. Невідомо: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, реакції фотосенсибілізації (див. розділ “Особливості застосування”), лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит. Шкірно-слизові реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.

*З боку скелетно-м'язової системи.** Нечасто: артралгія, міалгія. Рідко: ураження сухожиль (див. розділи “Протипоказання” та “Особливості застосування”), включаючи тендиніт (наприклад ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, особливо у пацієнтів з міастенією *gravis* (див. розділ “Особливості застосування”). Невідомо: рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад ахіллового сухожилля див. розділи “Протипоказання” та “Особливості застосування”), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

З боку нирок та сечовивідної системи. Нечасто: підвищення рівня креатиніну у сироватці крові. Рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, унаслідок інтерстиціального нефриту).

*Загальні розлади та реакції у місці введення.** Часто (стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення): реакція у місці інфузії (біль, почервоніння). Нечасто: астенія. Рідко: пропасниця. Невідомо: біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці, кінцівках).

До інших побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням фторхінолонів, належать напади порфірії у хворих на порфірію.

**Повідомлялося про дуже рідкісні випадки, які тривали протягом декількох місяців або років, які приводили до втрати працездатності і потенційно незворотних тяжких реакцій на препарат, які вражали різні, іноді декілька, систем органів і почуттів (такі реакції як*

тендиніт, розрив сухожилля, біль в кінцівках, артралгія, порушення ходи, нейропатія асоційована з парестезією, депресія, втомлюваність, порушення пам'яті, сну, слуху, зору і нюху), та асоціювалися в деяких випадках з застосуванням хінолонів і фторхінолонів (див. розділ “ Особливості застосування”).

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

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

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються з прийомом фторхінолону, такі:

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

Термін придатності. 2 роки.

Після видалення захисного пакета термін придатності 24 години.

Умови зберігання. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці. Для цього лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати одночасно з гепарином, лужними розчинами (наприклад, гідрокарбонат натрію), з іншими лікарськими засобами, крім тих, що вказані в розділі “Спосіб застосування та дози”.

Упаковка. По 100 мл препарату в інфузійному пакеті в захисному пакеті. По 10 пакетів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ІНФОМЕД ФЛЮІДС Ес. Ер. Ель.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Стр. Теодор Палладі нр. 50, сектор 3, Бухарест, код 032266, Румунія.

Заявник. ТЕХНОПАК МАНУФЕКЧЕ ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження заявника.

Офіс 4, блок 1, Норз-Парк, Фінглас, Дублін, D11 E6C3, Ірландія.

Дата останнього перегляду.

07.07.2022