

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОПРО

(LEVOPRO)

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 EUCAST для левофлоксацину

Таблиця

я 1

Патогенні	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, 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
Межові значення, не пов'язані з видами ⁴	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹ Межові значення левофлоксацину стосуються терапії високих доз.

² Можливий низький рівень резистентності до фторхінолонів (МІК ципрофлоксацину 0,12– 0,5 мг/л), але не існує доказів того, що така резистентність має клінічне значення при інфекціях дихальних шляхів, спричинених *H. influenzae*.

³ Штами з величинами МІК, вищими від межового значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми, є дуже рідкісними або про них ще не повідомляли. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити і, якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят до уповноваженої лабораторії. Поки існують дані, що свідчать про клінічну реакцію для підтверджених ізолятів з МІК вище поточної резистентного межового значення, про них необхідно повідомляти як про резистентні.

⁴ Межові значення пероральних доз від 500 мг одноразово до 500 мг x 2 рази на добу і внутрішньовенних доз від 500 мг одноразово до 500 мг x 2 рази на добу.

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

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії:

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

Аеробні грамнегативні бактерії:

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

Анаеробні бактерії:

Peptostreptococcus.

Інші:

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

Види, для яких набута (вторинна) резистентність 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 штамми

Грампозитивні аероби:

Enterococcus faecium.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція

Немає суттєвої різниці між фармакокінетикою левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

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.

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.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- негоспітальна пневмонія;
 - ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин
- (для вищезгаданих інфекцій 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;
 - хронічний бактеріальний простатит;
 - легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та радикальне лікування.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів, епілепсія, побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. Дитячий вік (до 18 років). Період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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. 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 коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. З огляду на це пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідний контроль показників коагуляції.

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).

Інша важлива інформація

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

Особливості 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.

Застосування при інфекціях, зумовлених метицилінрезистентним золотистим стафілококом (MRSA)

Для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі 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.

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 розвинути тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. У рідкісних випадках через раптове зниження артеріального тиску може розвинути 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 (не обмежуючись ахілловою сухожиллям), іноді двобічний, 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 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.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування левофлоксацином може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід одразу припинити інфузію левофлоксацину, негайно призначити підтримуючі засоби та застосовувати специфічну терапію (наприклад, пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Розчин для інфузій ЛЕВПРО протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Цей препарат, 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 НПЗП або препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін. У разі появи судом 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 левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих з ослабленою функцією нирок (нирковою недостатністю).

Реакції гіперчутливості

Левофлоксацин може спричинити серйозні реакції гіперчутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози. У цьому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до лікаря.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), синдром Стівенса-Джонсона та медикаментозну реакцію з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або навіть летальними. 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. Рекомендується ретельний контроль рівня глюкози в крові у хворих на цукровий діабет.

Профілактика фотосенсибілізації

Повідомлялося про випадки фоточутливості при застосуванні левофлоксацину. 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, із варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовувати одночасно.

Психотичні реакції

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому однієї дози левофлоксацину. 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);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку більш чутливі до препаратів, що продовжують інтервал QT. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, цим пацієнтам.

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.

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, чорна сеча, свербіж або біль у 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 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.

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 хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати, отримані при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим призводити до хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

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 Такаясу 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 порадити 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 або нижніх кінцівок.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність досліджень і з огляду на можливі uszkodження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час застосування препарату Левопро діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

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

Пацієнтам, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами, слід враховувати можливі небажані реакції з боку нервової системи (запаморочення, заціпеніння, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, рухові розлади, у т.ч. під час ходьби).

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату необхідно провести пробу на чутливість. 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 вводиться внутрішньовенно повільно 1 або 2 рази на добу. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до препарату можливого збудника.

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

Таблиця 3

Показання	Доза, мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування*
Негоспітальна пневмонія	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 і м'яких тканин	500	1-2 рази	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500	1 раз	8 тижнів

* Відповідно до стану пацієнта через декілька днів можливий перехід від початкового внутрішньовенного введення до перорального прийому з тим самим дозуванням.

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

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

Таблиця 4

Кліренс креатиніну, мл/хв	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
50-20	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	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 (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. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо функція нирок не порушена, немає потреби в корекції дози.

Розчин для внутрішньовенного введення Лєвопро 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 Лєвопро

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

Діти.

Дітям і підліткам (віком до 18 років) не можна призначати лікарський засіб, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Найважливіші передбачувані симптоми передозування левофлоксацину стосуються центральної нервової системи (сплутаність та порушення свідомості, запаморочення, судомні напади). Згідно з результатами досліджень, при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалось подовження інтервалу QT. У разі передозування проводиться ретельний нагляд за пацієнтом, включаючи ЕКГ. Лікування симптоматичне.

Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Частоту побічних реакцій визначати, виходячи з такого умовного позначення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), 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 метаболізму та харчування. Нечасто: анорексія. Рідко: гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет. Частота невідома: гіперглікемія, гіпоглікемічна кома.

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

З боку нервової системи.* Часто: головний біль, запаморочення. Нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія. Рідко: судоми, парестезія. Частота невідома: сенсорна або сенсомоторна периферична нейропатія; паросмія, включаючи аносмію; дискінезія, екстрапірамідні розлади, агеvзія, 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, 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.

*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, панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. Часто: підвищення показників печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, 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 ендокринної системи. Рідко: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

З боку шкіри та підшкірних тканин. Нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз. Рідко: медикаментозна реакція з еозинофілією та 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 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 органів та органи чуття (у тому числі реакції, такі як 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).

**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.

Левофлоксацин 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

Левофлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

- 0,9 % розчин хлориду натрію;
- 5 % моногідрат глюкози;
- 2,5 % декстроза у розчині Рінгера;
- 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.

Заявник. Товариство з обмеженою відповідальністю «ЕС ФАРМА».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01010, м. Київ, вул. Івана Мазепи, 3, оф. 174.