

**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 офлоксацину.

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 ( $C_{max}$ ) чи площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК (МПК)).

Механізм резистентності.

Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyrA*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Завдяки механізму дії зазвичай 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 відрезистентних організмів, представлено у таблиці 1 тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (20.06.2006):

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>Staphylococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами <sup>3</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

<sup>1</sup> Межове значення МІК між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми було збільшено з 1 до 2 з метою стримування росту диких штамів цього мікроорганізму, що демонструє варіабельність даного параметра. Межові значення стосуються терапії високих доз.

<sup>2</sup> Штами з величинами МІК, вищими від межового значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми, є дуже рідкісними чи про них нічого не повідомлялося. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити і, якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у референс-лабораторію.

<sup>3</sup> Межові значення МІК, не пов'язані з видами, були визначені переважно на основі даних фармакокінетики/фармакодинаміки. Вони не заєжать від розподілу МІК певних видів і використовуються лише для видів, яким не було визначено конкретне для виду межове значення, та не використовуються для видів, де тестування на чутливість не рекомендується чи для яких не існує достатньо доказів щодо сумнівних видів (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамнегативні анаероби).

Рекомендовані CLSI (Інститутом клінічних талабаторних стандартів, раніше NCCLS) межові значення МІК для левофлоксацину, що відрізняють чутливі від проміжно чутливих організмів та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлені у таблиці 2 для тестування МІК (мкг/мл) чи диско-дифузного методу (діаметр зони [мм] з використанням диска з левофлоксацином 5 мкг).

Таблиця 2

Рекомендовані CLSI межові значення МІК та диско-дифузного методу для левофлоксацину (M100S17, 2007)

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Не <i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мкг/мл ≥ 19 мм	≥ 4 мкг/мл ≤ 15 мм
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Бета-гемолітичний <i>Streptococcus</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм

<sup>1</sup> Відсутність чи рідкісне поширення резистентних штамів попередньо виключає будь-які результати, окрім «чутливих». Для штамів, що дають результати, які свідчать про «нечутливу» категорію, ідентифікація організмів та результати тестів на антимікробну чутливість повинні бути підтверджені референс-лабораторією з використанням еталонних методів розведення CLSI.

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

#### Зазвичай чутливі види

##### Аеробні грампозитивні бактерії:

*Staphylococcus aureus*\* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, група C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*

##### Аеробні грамнегативні бактерії:

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

##### Анаеробні бактерії:

*Peptostreptococcus*.

##### Інші:

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

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 agglomerans*, *Enterobacter cloacae*\*, *Escherichia coli*\*, *Morganella morganii*\*, *Proteus mirabilis*\*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*\*, *Serratia marcescens*\*

##### Анаеробні бактерії

*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*\*\* , *Bacteroides thetaiotamicron*\*\* , *Bacteroides vulgatus*\*\* , *Clostridium difficile*\*\*.

\* Клінічна ефективність була продемонстрована для чутливих ізолятів у ході затверджених клінічних досліджень.

\*\* Природна проміжна чутливість.

#### Інші дані.

Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

#### Фармакокінетика.

##### Абсорбція.

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

Після внутрішньовенного введення препарат накопичується у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті тканини легенів (концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові), сечі. У спинномозкову рідину левофлоксацин потрапляє погано.

##### Розподіл.

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумулятивний ефект левофлоксацину при застосуванні 500 мг 1 раз на добу при багаторазовому застосуванні практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумулятивний ефект після застосування доз по 500 мг двічі на добу. Стабільний стан досягається протягом 3 днів.

##### Проникнення у тканини та рідини організму.

*Проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів (БСТЛ).*

Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті легенів після застосування 500 мг перорально становила 8,3 мкг/г та 10,8 мкг/мл відповідно. Ці показники досягалися протягом однієї години після прийому препарату.

#### Проникнення у тканини легенів.

Максимальна концентрація левофлоксацину у тканинах легенів після застосування 500 мг перорально становила приблизно 11,3 мкг/г та досягалася через 4-6 годин після застосування препарату. Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

#### Проникнення у вміст пухли.

Максимальна концентрація левофлоксацину 4-6,7 мкг/мл у вмісті пухли досягалася через 3 дні застосування препарату при дозах 500 мг 1 або 2 рази на добу відповідно.

#### Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину.

Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

#### Проникнення у тканини простати.

Після застосування 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середня концентрація у тканині простати досягала 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г та 2 мкг/г відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становив 1,84.

#### Концентрація у сечі.

Середня концентрація у сечі через 8-12 годин після разового прийому перорально дози 150 мг, 300 мг чи 500 мг левофлоксацину становила 44 мг/л, 91 мг/л або 200 мг/л відповідно.

#### Біотрансформація.

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею. Левофлоксацин – стереохімічно стабільний та не підлягає інверсії хіральної структури.

#### Виведення.

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози).

Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

#### Лінійність.

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні доз 50-600 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 таблиці.

Таблиця 3

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-40	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.** Лікування у дорослих бактеріальних запальних процесів, спричинених бактеріями, чутливими до левофлоксацину: запалення легенів, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрити), інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит.

**Противоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів, епілепсія, побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів.

Дитячий вік (до 18 років). Період вагітності та годування груддю.

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

Вплив інших лікарських засобів на препарат.

*Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби.*

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порогу при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину за 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 за наявності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %, оскільки обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Слід з обережністю одночасно застосовувати левофлоксацин з 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 карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив препарату 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 коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції.

*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 та макроліди).

**Особливості застосування.**

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненому пневмококами, препарат може не дати оптимального терапевтичного ефекту.

Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

*Тривалість введення.*

Рекомендована тривалість введення становить щонайменше 60 хвилин для 500 мг розчину для інфузій препарату.

*Тендиніт та розриви сухожиль.*

Рідко можливі випадки тендиніту. Найчастіше це стосується ахіллового сухожилля та може призвести до розриву сухожилля. Ризик тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів, які приймають кортикостероїди. Тому необхідне ретельне спостереження за такими пацієнтами, якщо їм призначають препарат. При підозрі на тендиніт застосування препарату слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечити іммобілізацію сухожилля).

*Захворювання, спричинені Clostridium difficile.*

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час чи після лікування препаратом може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід одразу

припинити інфузію препарату невідкладно розпочати лікування підтримуючими засобами 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 Лєвопро 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 нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи 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 чи наявними 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 із ослабленою функцією нирок (нирковою недостатністю).

*Реакції підвищеної чутливості.*

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

*Гіпоглікемія.*

Як і у разі застосування інших хінолонів, повідомлялося про випадки гіпоглікемії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними засобами перорально (наприклад глібенкламідом) чи інсуліном. Рекомендується ретельне спостереження за рівнем глюкози в крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет.

*Профілактика фотосенсибілізації.*

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів чи штучного УФ-випромінювання.

*Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К.*

З огляду на можливе збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовують одночасно.

*Психотичні реакції.*

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках 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 чи пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

*Подовження інтервалу QT.*

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

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

*Периферична нейропатія.*

Повідомлялося про сенсорну чи сенсомоторну периферичну нейропатію, що може швидко наставати у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, щоб попередити виникнення необоротного стану.

#### *Опіати.*

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати за допомогою більш специфічних методів.

#### *Гепатобіліарні порушення.*

Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми захворювання печінки, як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж чи болі в ділянці живота.

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

Через відсутність досліджень і з огляду на можливі ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом 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 іншими 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 застосовують 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. Дозування залежить від виду та тяжкості інфекції.

Рекомендовані дози.

Таблиця 4

Для дорослих з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50мл/хв

Показання	Добова доза	Кількість введень на добу
Позагоспітальні пневмонії	500 мг	1-2 рази
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у т.ч. пієлонефрит	250 мг*	1 раз
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг**	1 раз
Інфекції шкіри і м'яких тканин	500 мг	1-2 рази

\* Слід розглядати доцільність збільшення дози у разі тяжкої інфекції (це стосується лише розчинів для інфузій).

\*\* 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 (див. таблиця 5).

Таблиця 5

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

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
50-20 мл/хв	перша доза – 250 мг 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 <sup>1</sup> )	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

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

Дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози. Розчин препарату вводиться внутрішньовенно **повільно** шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення 100 мл левофлоксацину (100 мл розчину містять 500 мг левофлоксацину) повинна становити не менше 60 хв.

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

#### *Діти.*

Дітям віком (до 18 років) не можна призначати левофлоксацин, 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 QT-інтервалу. Уразі передозування проводиться ретельне спостереження 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 визначають, виходячи з такого умовного позначення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ), дуже рідко ( $\leq 1/10000$ ), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

#### *Інфекції та інвазії.*

Нечасто: мікози та проліферація інших резистентних мікроорганізмів.

#### *Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.*

Нечасто: лейкопенія, еозинфілія.

Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Дуже рідко: агранулоцитоз.

Частота невідома: панцитопенія, гемолітична анемія.

#### *Розлади імунної системи.*

Дуже рідко: анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»). Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після прийому першої дози.

Частота невідома: підвищена чутливість (гіперчутливість) (див. розділ «Особливості застосування»).

*Розлади метаболізму та харчування.*

Нечасто: анорексія.

Дуже рідко: гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування»).

*Психічні розлади.*

Нечасто: безсоння, нервовість.

Рідко: психотичні розлади, депресія, сплутаність свідомості, тривожність, ажитація, занепокоєність.

Дуже рідко: психотичні реакції з самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації.

*Розлади нервової системи.*

Нечасто: запаморочення, головний біль, сонливість.

Рідко: судоми, тремор, парестезія.

Дуже рідко: сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку), включаючи агевзію (втрата смаку), паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху).

*Розлади з боку органів зору.*

Дуже рідко: зорові порушення.

*Розлади з боку органів слуху та вушного лабіринту.*

Нечасто: вертиго.

Дуже рідко: порушення слуху.

Частота невідома: дзвін у вухах.

*Серцеві розлади.*

Рідко: тахікардія.

Частота невідома: подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

*Васкулярні розлади.*

Рідко: артеріальна гіпотензія.

*Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.*

Рідко: бронхоспазми, диспное.

Дуже рідко: алергічний пневмоніт.

*Шлунково-кишкові розлади.*

Часто: діарея, нудота.

Нечасто: блювання, болі в животі, диспепсія, здуття живота, запори.

Рідко: геморагічна діарея, що у рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт.

*Гепатобіліарні розлади.*

Часто: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП).

Нечасто: підвищення білірубіну в крові.

Дуже рідко: гепатит.

Частота невідома: повідомлялося про випадки жовтяниці та тяжких уражень печінки у т. ч. гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»).

*Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин.*

Нечасто: висипання, свербіж.

Рідко: уртикарія.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання.

Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, гіпергідроз.

Іноді можуть виникати шкірно-слизові реакції навіть після прийому першої дози.

*Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.*

Рідко: ураження сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля), артралгія, міалгія.

Дуже рідко: розрив сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»). Ця небажана побічна реакція може виявитися протягом 48 годин від початку лікування та уразити ахіллове сухожилля обох ніг.

Можлива м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію *gravis*

Частота невідома: ураження мускулатури (рабдоміоліз).

*Порушення з боку нирок та сечовидільної системи.*

Нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

*Загальні розлади та стани у місці введення.*

Нечасто: астенія.

Дуже рідко: пірексія.

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,
- гіперсенситивний васкуліт,
- напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

### ***Термін придатності.***

3 роки.

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

### ***Несумісність.***

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

#### Змішування з іншими розчинами для інфузій.

Левофлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Закрите акціонерне товариство «Інфузія».

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

Україна, м. Вінниця, вул. А. Іванова, б. 55.

**Заявник.** Товариство з обмеженою відповідальністю «ЕС ФАРМА».

**Місцезнаходження заявника.**

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

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ЛЕВОПРО**  
**(LEVOPRO)**

**Состав:**

*действующее вещество:* левофлоксацин;

100 мл раствора содержит левофлоксацина гемигидрата в пересчете на безводный 100 % левофлоксацин 500 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, динатрия эдетат, кислота хлористоводородная разведенная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная жидкость от желтого до зеленовато-желтого цвета. Теоретическая осмолярность – 300 мосмоль/л.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антибактериальные средства группы хинолонов. Фторхинолоны. Код АТХ J01M A12.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Левофлоксацин – синтетическое антибактериальное средство из группы фторхинолонов, S-энантиомер рацемической смеси лекарственного средства офлоксацин.

Механизм действия.

Как антибактериальный препарат из группы фторхинолонов левофлоксацин действует на комплекс ДНК-ДНК-гиразы и топоизомеразу IV.

Соотношение фармакокинетики/фармакодинамика.

Степень бактериальной активности левофлоксацина зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) или площади под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной ингибирующей (подавляющей) концентрации (МИК (МПК)).

Механизм резистентности.

Основной механизм резистентности является последствием мутации в генах *gyrA*. *In vitro* существует перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами.

Благодаря механизму действия обычно не существует перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими классами антибактериальных средств.

Граничные значения.

Рекомендованные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) граничные значения МИК для левофлоксацина, которые отделяют чувствительные микроорганизмы от организмов промежуточно чувствительных (умеренно резистентных) и промежуточно чувствительных от резистентных организмов, представлены в таблице 1 тестирования МИК (мг/л).

Таблица 1

Клинические граничные значения МИК EUCAST для левофлоксацина (20.06.2006)

Патоген	Чувствительные	Резистентные
<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>Staphylococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>M. catarrhalis</i> <sup>2</sup>		
Граничные значения, не связанные с видами <sup>3</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

<sup>1</sup>Граничное значение МИК между чувствительными и промежуточно чувствительными (умеренно резистентными) штаммами было увеличено с 1 до 2 с целью сдерживания роста диких штаммов этого микроорганизма, что демонстрирует вариабельность данного параметра. Граничные значения касаются терапии высоких доз.

<sup>2</sup>Штаммы с величинами МИК выше граничного значения между чувствительными и промежуточно чувствительными (умеренно резистентными) штаммами являются очень редкими или о них ничего не сообщалось. Тесты на идентификацию и противомикробную чувствительность на любом таком изоляте следует повторить и, если результат будет подтвержден, прислать изолят в референс-лабораторию.

<sup>3</sup>Граничные значения МИК, не связанные с видами, были определены преимущественно на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики. Они не зависят от распределения МИК определенных видов и используются только для видов, которым не было определено конкретно для вида граничное значение, и не используются для видов, где тестирование на чувствительность не рекомендуется или для которых не существует достаточных доказательств относительно сомнительных видов (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамотрицательные анаэробы).

Рекомендованные CLSI (Институтом клинических и лабораторных стандартов, ранее NCCLS) граничные значения МИК для левофлоксацина, различающие чувствительные от промежуточно чувствительных организмов и промежуточно чувствительные от резистентных организмов, представлены в таблице 2 для тестирования МИК (мкг/мл) или диско-диффузного метода (диаметр зоны [мм] с использованием диска с левофлоксацином 5 мкг).

Таблица 2

Рекомендованные CLSI граничные значения МИК и диско-диффузного метода для левофлоксацина (M100-S 17, 2007):

Патоген	Чувствительные	Резистентные
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Не <i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 мкг/мл ≥ 19 мм	≥ 4 мкг/мл ≤ 15 мм
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Бета-гемолитический <i>Streptococcus</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм

1 Отсутствие или редкая распространенность резистентных штаммов предварительно исключает любые результаты, кроме «чувствительных». Для штаммов, которые дают результаты, свидетельствующие о «нечувствительной» категории, идентификация организмов и результаты тестов на антимикробную чувствительность должны быть подтверждены референс-лабораторией с использованием эталонных методов разведения CLSI.

#### Антибактериальный спектр.

Распространение резистентности может варьировать географически и во времени для отдельных видов, поэтому желательно получить локальную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за советом к специалисту, когда местное распространение резистентности является таким, что польза от препарата, по крайней мере при некоторых типах инфекций, является сомнительной.

#### Обычно чувствительные виды

##### Аэробные грамположительные бактерии:

*Staphylococcus aureus*\* метициллинчувствительный, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, группа C i G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*

##### Аэробные грамотрицательные бактерии:

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

##### Анаэробные бактерии:

*Peptostreptococcus*.

##### Другие:

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

#### Виды, для которых приобретенная (вторичная) резистентность может быть проблематичной

##### Аэробные грамположительные бактерии:

*Enterococcus faecalis*\*, *Staphylococcus aureus* метициллинрезистентный, *Staphylococcus coagulase spp.*

##### Аэробные грамотрицательные бактерии:

*Acinetobacter baumannii*\*, *Citrobacter freundii*\*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*\*, *Escherichia coli*\*, *Morganella morganii*\*, *Proteus mirabilis*\*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*\*, *Serratia marcescens*\*

##### Анаэробные бактерии:

*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*\*\* , *Bacteroides thetaiotamicron*\*\* , *Bacteroides vulgatus*\*\* , *Clostridium difficile*\*\*.

\* Клиническая эффективность была продемонстрирована для чувствительных изолятов в ходе утвержденных клинических исследований.

\*\* Природная промежуточная чувствительность.

#### Другие данные.

Госпитальные инфекции, вызванные *P. Aeruginosa*, могут требовать в комбинированной терапии.

#### Фармакокинетика.

##### Абсорбция.

Нет существенной разницы относительно фармакокинетики левофлоксацина после внутривенного и перорального введения.

После внутривенного введения препарат накапливается в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете ткани легких (концентрация в легких превышает таковую в плазме крови), моче. В спинномозговую жидкость левофлоксацин проникает плохо.

##### Распределение.

Примерно 30-40 % левофлоксацина связывается с протеином сыворотки крови. Кумулятивный эффект левофлоксацина при применении 500 мг 1 раз в сутки при многократном применении практически отсутствует. Существует незначительный, но предполагаемый кумулятивный эффект после применения доз по 500 мг дважды в сутки. Стабильное состояние достигается в течение 3 дней.

#### Проникновение в ткани и жидкости организма.

*Проникновение в слизистую оболочку бронхов, бронхиальный секрет тканей легких (БСТЛ).*

Максимальная концентрация левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете легких после применения 500 мг перорально составила 8,3 мкг/г и 10,8 мкг/мл соответственно. Эти показатели достигались в течение одного часа после приема препарата.

*Проникновение в ткани легких.*

Максимальная концентрация левофлоксацина в тканях легких после применения 500 мг перорально составляла примерно 11,3 мкг/г и достигалась через 4-6 часов после применения препарата. Концентрация в легких превышает таковую в плазме крови.

*Проникновение в содержимое пустулы.*

Максимальная концентрация левофлоксацина 4-6,7 мкг/мл в содержимом пустулы достигалась через 3 дня применения препарата при дозах 500 мг 1 или 2 раза в сутки соответственно.

*Проникновение в цереброспинальную (спинномозговую) жидкость.*

Левофлоксацин плохо проникает в цереброспинальную жидкость.

*Проникновение в ткани простаты.*

После применения 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки в течение 3 дней средняя концентрация в ткани простаты достигала 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г и 2 мкг/г соответственно через 2 часа, 6 часов и 24 часа; средний коэффициент концентраций простата/плазма составил 1,84.

*Концентрация в моче.*

Средняя концентрация в моче через 8-12 часов после однократного приема перорально дозы 150 мг, 300 мг или 500 мг левофлоксацина составляла 44 мг/л, 91 мг/л или 200 мг/л соответственно.

#### Биотрансформация.

Левофлоксацин метаболизируется в очень незначительной степени, метаболитами являются дисметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Эти метаболиты составляют менее 5 % количества препарата, который выводится с мочой. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подлежит инверсии хиральной структуры.

#### Выведение.

После перорального и внутривенного введения левофлоксацин выводится из плазмы крови относительно медленно (период полувыведения составляет 6-8 часов). Выведение происходит обычно почками (более 85 % введенной дозы).

Нет существенной разницы относительно фармакокинетики левофлоксацина после внутривенного и перорального введения, что свидетельствует о том, что эти пути (пероральный и внутривенный) являются взаимозаменяемыми.

#### Линейность.

Левофлоксацин имеет линейную фармакокинетику в диапазоне доз 50-600 мг.

#### Пациенты с почечной недостаточностью.

На фармакокинетику левофлоксацина влияет почечная недостаточность. При снижении функции почек снижается почечное выведение и клиренс, а периоды полувыведения увеличиваются, как видно из таблицы 3

Таблица 3

Клиренс креатинина (мл /мин)	< 20	20-40	50-80
Почечный клиренс (мл /мин)	13	26	57
Период полувыведения (часов)	35	27	9

### Пациенты пожилого возраста.

Нет значительных различий в фармакокинетике левофлоксацина у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста, кроме различий, связанных с клиренсом креатинина.

### Гендерные различия.

Отдельный анализ относительно пациентов женского и мужского пола продемонстрировал незначительные различия в фармакокинетике левофлоксацина в зависимости от пола. Не существует доказательств того, что гендерные различия являются клинически значимыми.

### **Клинические характеристики.**

**Показания.** Лечение у взрослых бактериальных воспалительных процессов, вызванных бактериями, чувствительными к левофлоксацину: воспаление легких, осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефриты), инфекции кожи и мягких тканей, хронический бактериальный простатит.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, эпилепсия, побочные реакции со стороны сухожилий после предварительного применения хинолонов. Детский возраст (до 18 лет). Период беременности и кормления грудью.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

#### Влияние других лекарственных средств на препарат.

*Теofilлин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства.*

Не было выявлено фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином. Однако возможно существенное снижение судорожного порога при одновременном применении хинолонов с теофиллином, нестероидными противовоспалительными препаратами и другими агентами, которые уменьшают судорожный порог. Концентрация левофлоксацина в присутствии фенбуфена была приблизительно на 13 % выше, чем при приеме только левофлоксацина.

#### *Пробенецид и циметидин.*

Пробенецид и циметидин статистически достоверно влияют на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижается в присутствии циметидина на 24 % и пробенецида на 34 %, так как оба препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Следует с осторожностью применять левофлоксацин одновременно с лекарственными средствами, которые влияют на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно пациентам с почечной недостаточностью.

#### *Другая информация.*

Клинические исследования фармакологии продемонстрировали, что на фармакокинетику левофлоксацина не отмечалось никакого клинически значимого влияния при приеме левофлоксацина вместе с: карбонатом кальция, дигоксином, глибенкламидом, ранитидином.

#### Влияние препарата на другие лекарственные средства.

##### *Циклоспорин.*

Период полувыведения циклоспорина увеличивается на 33 % при одновременном применении с левофлоксацином.

##### *Антагонисты витамина К.*

При одновременном применении с антагонистами витамина К (например варфарином) сообщалось о повышении коагуляционных тестов (ПЧ/международное нормализационное соотношение) и/или кровотечения, которые могут быть выраженными. Ввиду этого пациентам, которые получают параллельно антагонисты витамина К, необходим контроль показателей коагуляции.

##### *Лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT.*

Левофлоксацин, подобно другим фторхинолонам, следует применять с осторожностью пациентам, получающим лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT (например противоаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты и макролиды).

### ***Особенности применения.***

При очень тяжелом течении воспаления легких, вызванном пневмококками, препарат может не дать оптимального терапевтического эффекта.

Госпитальные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, могут требовать комбинированной терапии.

*Продолжительность введения.*

Рекомендуемая продолжительность введения составляет минимум 60 минут для 500 мг раствора для инфузии препарата.

*Тендинит и разрывы сухожилий.*

Редко возможны случаи тендинита. Чаще всего это касается ахиллового сухожилия и может привести к разрыву сухожилия. Риск тендинита и разрыва сухожилия увеличивается у пациентов пожилого возраста и у пациентов, принимающих кортикостероиды. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами, если им назначают препарат Левопро. При подозрении на тендинит применение препарата следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение (например обеспечить иммобилизацию сухожилия).

*Заболевания, вызванные Clostridium difficile.*

Диарея, особенно в тяжелых случаях, персистирующая и/или геморрагическая, во время или после лечения препаратом может быть симптомом болезни, вызванной *Clostridium difficile*, наиболее тяжелой формой которой является псевдомембранозный колит. Если возникают подозрения на псевдомембранозный колит, следует сразу же прекратить инфузию препарата и незамедлительно начать лечение поддерживающими средствами и применять специфическую терапию (например пероральный прием ванкомицина). Средства, которые угнетают моторику кишечника, противопоказаны в этой клинической ситуации.

*Пациенты, склонные к судорогам.*

Раствор для инфузии Левопро противопоказан пациентам с эпилепсией в анамнезе. Этот препарат, как и другие хинолоны, следует применять с особой осторожностью пациентам, склонным к судорогам, таким как пациенты с поражениями центральной нервной системы, при одновременной терапии фенбуфеном и подобными ему нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами или препаратами, которые повышают судорожную готовность (понижают судорожный порог), такими как теофиллин. В случае появления судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

*Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.*

Пациенты с латентными или имеющимися дефектами активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут быть склонны к гемолитическим реакциям при лечении антибактериальными средствами группы хинолонов, и поэтому левофлоксацин им следует применять с осторожностью.

*Пациенты с почечной недостаточностью.*

Поскольку левофлоксацин выводится в основном почками, нужна коррекция дозы для больных с ослабленной функцией почек (почечной недостаточностью).

*Реакции повышенной чувствительности.*

Левофлоксацин может вызвать серьезные реакции повышенной чувствительности (например ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока) после применения начальной дозы. В таком случае пациентам следует немедленно прекратить лечение и обратиться к врачу.

*Гипогликемия.*

Как и при применении других со всеми хинолонов, сообщалось о случаях гипогликемии, особенно у пациентов, больных сахарным диабетом, которые получали сопутствующую терапию гипогликемическими средствами перорально (например глибенкламидом) или инсулином. Рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем глюкозы в крови у пациентов, больных сахарным диабетом.

*Профилактика фотосенсибилизации.*

Хотя фотосенсибилизация возникает крайне редко при приеме левофлоксацина, с целью ее избежания пациентам не рекомендуется без особой нужды поддаваться действию сильных солнечных лучей или искусственного УФ-излучения.

*Пациенты, которые получали антагонисты витамина К.*

Ввиду возможного увеличения показателей коагуляционных тестов (ПЧ/международное нормализационное соотношение) и/или кровотечения у пациентов, которые принимали левофлоксацин в сочетании с антагонистом витамина К (например варфарином), за коагуляционными тестами следует наблюдать, если эти лекарственные средства применяются одновременно.

#### *Психотические реакции.*

Сообщалось о психотических реакциях у пациентов, которые принимают хинолоны, включая левофлоксацин. В очень редких случаях они прогрессировали до суицидальных мыслей и самодеструктивного поведения, иногда только после приема одной дозы левофлоксацина. Если у пациента возникают эти реакции, прием левофлоксацина следует прекратить и принять необходимые меры. Рекомендуется с осторожностью применять левофлоксацин пациентам с психотическими нарушениями или пациентам с психическими заболеваниями в анамнезе.

#### *Удлинение интервала QT.*

Следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая левофлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT, такими как:

- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- сопутствующее применение лекарственных средств, которые могут удлинять интервал QT (например противоаритмических средств класса IA и III, трициклических антидепрессантов, макролидов);
- нескорректированный электролитный дисбаланс (например гипокалиемия, гипомagneмия);
- пожилой возраст;
- болезнь сердца (например сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

#### *Периферическая нейропатия.*

Сообщалось о сенсорной или сенсомоторной периферической нейропатии, которая может быстро наступать, у пациентов, которые принимали фторхинолоны, включая левофлоксацин. Прием левофлоксацина следует прекратить, если у пациента наблюдаются симптомы нейропатии, чтобы предупредить возникновение необратимого состояния.

#### *Опиаты.*

У пациентов, которые получали левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительный результат. Может возникнуть необходимость подтвердить положительные результаты на опиаты с помощью более специфических методов.

#### *Гепатобилиарные нарушения.*

Сообщалось о случаях некротического гепатита, вплоть до печеночной недостаточности, угрожающей жизни, при приеме левофлоксацина, преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например сепсисом (см. раздел «Побочные реакции»). Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу, если возникают такие проявления и симптомы болезни печени, как анорексия, желтуха, черная моча, зуд или боли в области живота.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Из-за отсутствия исследований и ввиду возможных повреждений хинолонами суставного хряща в растущем организме левофлоксацин нельзя назначать беременным и женщинам, которые кормят грудью. Если во время лечения препаратом диагностируется беременность, об этом следует сообщить врачу.

#### *Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Пациентам, которые управляют транспортными средствами, работают с другими механизмами, следует учитывать возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы (головокружение, оцепенение, сонливость, спутанность сознания, расстройства зрения и слуха, двигательные расстройства, в т.ч. во время ходьбы).

#### *Способ применения и дозы.*

Перед применением препарата необходимо провести пробу на чувствительность. Препарат для внутривенного введения применяют на протяжении 3 часов после перфорации резиновой пробки. Защита от света при инфузии не нужна. При комнатном освещении раствор для внутривенного введения можно хранить не дольше 3 суток без защиты от света. Дозирование зависит от вида и тяжести инфекции.

Рекомендованные дозы для взрослых с нормальной функцией почек, у которых клиренс креатинина составляет больше 50 мл/мин

Показания	Суточная доза	Количество введений в сутки
Негоспитальные пневмонии	500 мг	1-2 раза
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, в т.ч. пиелонефрит	250 мг*	1 раз
Хронический бактериальный простатит	500 мг**	1 раз
Инфекции кожи и мягких тканей	500 мг	1-2 раза

\*Следует рассматривать целесообразность увеличения дозы в случаях тяжелой инфекции (это касается только растворов для инфузий).

\*\*В соответствии с состоянием пациента через несколько дней возможен переход от начального внутривенного введения к пероральному приему с тем же дозированием.

Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно почками, для больных с ослабленной функцией почек дозу нужно уменьшить (см. таблица 5).

Таблица 5

Дозы для взрослых пациентов с нарушением функции почек, у которых клиренс креатинина составляет меньше 50 мл/мин

Клиренс креатинина	Режим дозирования (в зависимости от тяжести инфекции)		
	250 мг/24 часа	500 мг/24 часа	500 мг/12 часов
50-20 мл/мин	первая доза – 250 мг последующие – 125 мг /24 ч	первая доза – 500 мг последующие – 250 мг /24 ч	первая доза – 500 мг последующие – 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	первая доза – 250 мг последующие – 125 мг /48 ч	первая доза – 500 мг последующие – 125 мг /24 ч	первая доза – 500 мг последующие – 125 мг/12 ч
<10 мл/мин (а также при гемодиализе и ХАПД <sup>1</sup> )	первая доза – 250 мг последующие – 125 мг /48 ч	первая доза – 500 мг последующие – 125 мг/24 ч	первая доза – 500 мг последующие – 125 мг/24 ч

<sup>1</sup> После гемодиализа или хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) дополнительные дозы не нужны.

Дозирование для пациентов с нарушением функции печени. Коррекция дозы не нужна, поскольку левофлоксацин в незначительной степени метаболизируется в печени.

Дозирование для пациентов пожилого возраста. Если почечная функция не нарушена, нет необходимости в коррекции дозы.

Раствор вводится внутривенно **медленно** путем капельной инфузии. Продолжительность введения 100 мл Левофлоксацина (100 мл раствора содержат 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 мин. Продолжительность лечения зависит от протекания болезни. Как и при применении других антибактериальных средств, рекомендуется продолжать лечение препаратом по крайней мере на протяжении 48-72 часов после нормализации температуры тела или подтвержденного микробиологическими тестами уничтожения возбудителей.

Дети.

Детям (в возрасте 18 лет) нельзя назначать левофлоксацин, поскольку не исключено поражение суставного хряща.

Передозировка.

Важнейшие предвиденные симптомы передозировки левофлоксацина касаются центральной нервной системы (спутанность и нарушение сознания, головокружение, судорожные приступы). Согласно результатам исследований, при использовании доз выше терапевтических наблюдалось удлинение QT-интервала. В случаях передозировки проводится тщательное наблюдение за пациентом, включая ЭКГ. Лечение симптоматическое.

Гемодиализ, в том числе перитонеальный диализ или ХАПД, не является эффективным для вывода левофлоксацина из организма. Не существует никаких специфических антидотов.

### ***Побочные реакции.***

Частота побочных реакций определяется, исходя из следующего условного обозначения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000, \leq 1/1000$ ), очень редко ( $\leq 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

#### ***Инфекции и инвазии.***

Нечасто: микозы и пролиферация других резистентных микроорганизмов.

#### ***Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы.***

Нечасто: лейкопения, эозинофилия.

Редко: тромбоцитопения, нейтропения.

Очень редко: агранулоцитоз.

Частота неизвестна: панцитопения, гемолитическая анемия.

#### ***Нарушения иммунной системы.***

Очень редко: анафилактический шок (см. раздел «Особенности применения»). Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда возникать даже после приема первой дозы.

Частота неизвестна: повышенная чувствительность (гиперчувствительность) (см. раздел «Особенности применения»).

#### ***Нарушения метаболизма и питания.***

Нечасто: анорексия.

Очень редко: гипогликемия, особенно у больных сахарным диабетом (см. раздел "Особенности применения").

#### ***Психические нарушения.***

Нечасто: бессонница, нервозность.

Редко: психотические расстройства, депрессия, спутанность сознания, тревожность, агитация, беспокойство.

Очень редко: психотические реакции с самодеструктивным поведением, включая суицидальное направление мышления или действий (см. раздел "Особенности применения"), галлюцинации.

#### ***Нарушения нервной системы.***

Нечасто: головокружение, головная боль, сонливость.

Редко: судороги, тремор, парестезия.

Очень редко: сенсорная или сенсомоторная периферическая нейропатия, дисгевзия (субъективное расстройство вкуса), включая агевзию (потеря вкуса), паросмия (нарушения нюха), включая аносмию (отсутствие нюха).

#### ***Нарушения со стороны органов зрения.***

Очень редко: зрительные нарушения.

#### ***Нарушения со стороны органов слуха и ушного лабиринта.***

Нечасто: вертиго.

Очень редко: нарушение слуха.

Частота неизвестна: звон в ушах.

#### ***Сердечные нарушения.***

Редко: тахикардия.

Частота неизвестна: удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы «Особенности применения» и «Передозировка»).

#### ***Васкулярные нарушения.***

Редко: артериальная гипотензия.

*Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения.*

Редко: бронхоспазмы, диспноэ.

Очень редко: аллергический пневмонит.

*Желудочно-кишечные расстройства.*

Часто: диарея, тошнота.

Нечасто: рвота, боли в животе, диспепсия, вздутие живота, запоры.

Редко: геморрагическая диарея, что в редких случаях может свидетельствовать об энтероколите, включая псевдомембранозный колит.

*Гепатобилиарные расстройства.*

Часто: повышение показателей печеночных энзимов (АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП).

Нечасто: повышение билирубина в крови.

Очень редко: гепатит.

Частота неизвестна: сообщалось о случаях желтухи и тяжелых поражений печени, в.т.ч. острой печеночной недостаточности, преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (см. раздел «Особенности применения»).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.*

Нечасто: высыпания, зуд.

Редко: уртикария.

Очень редко: ангионевротический отек, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная мультиформная эритема, гипергидроз.

Иногда могут возникать кожно-слизистые реакции даже после приема первой дозы.

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Редко: поражение сухожилия (см. раздел «Особенности применения»), в том числе тендинит (например, ахиллового сухожилия), артралгия, миалгия.

Очень редко: разрыв сухожилий (см. раздел «Особенности применения»). Эта нежелательная побочная реакция может проявиться на протяжении 48 часов от начала лечения и поразить ахиллово сухожилие обеих ног. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особенное значение для больных миастенией *gravis*.

Частота неизвестна: поражение мускулатуры (рабдомиолиз).

*Нарушение со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Нечасто: повышенные показатели креатинина в сыворотке крови.

Очень редко: острая почечная недостаточность (например, в результате интерстициального нефрита).

*Общие нарушения и состояния в месте введения.*

Нечасто: астения.

Очень редко: пирексия.

Частотность неизвестна: боль (включая боль в спине, груди и конечностях).

Другие нежелательные побочные эффекты, которые ассоциируются с приемом фторхинолонов:

- экстрапирамидные симптомы и другие нарушения координации движений;
- гиперсенситивный васкулит;
- приступы порфирии у пациентов с наличием порфирии.

### ***Срок годности.***

3 года.

**Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света и недоступном для детей месте.

### ***Несовместимость.***

Левифлоксацин не следует смешивать с гепарином или щелочными растворами (например с гидрокарбонатом натрия), с другими лекарственными средствами, кроме препаратов, указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Смешивание с другими растворами для инфузий.

Левифлоксацин совместим со следующими растворами для инфузий:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % моногидрат глюкозы;
- 2,5 % декстроза в растворе Рингера;
- многокомпонентные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

**Упаковка.** По 100 мл в бутылке, по 1 бутылке в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** Закрытое акционерное общество «Инфузия».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, г. Винница, ул. А. Иванова, д. 55.

**Заявитель.** Общество с ограниченной ответственностью «ЭС ФАРМА»

**Местонахождение заявителя .**

Украина, 01010, г. Киев, ул. Ивана Мазепы, 3, оф. 174.