

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЛЕВОФЛОКСАЦИН
(LEVOFLOXACIN)

Склад:

діюча речовина:

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

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.
Код АТС J01M A12.

Клінічні характеристики.

Показання. Призначають для лікування бактеріальних запальних процесів у дорослих, спричинених бактеріями, чутливими до левофлоксацину: запалення легенів, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрити), інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит.

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

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.

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

Показання	Добова доза	Кількість введень на добу
Позагоспітальні пневмонії	500 мг	1-2 рази
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у т.ч. пієлонефрити	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 випадках 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.

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

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин

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

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

Дозування для пацієнтів з 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 для внутрішньовенного введення Левофлоксацин вводиться внутрішньовенно **повільно** шляхом крапельної 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 Левофлоксацин принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Побічні реакції.

Частота 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 ($\leq 1/10000$), частотність невідома (не може бути оцінена, виходячи з наявних даних).

Інфекції та інвазії.

Нечасто: мікози та проліферація інших резистентних мікроорганізмів.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: лейкопенія, еозинофілія.

Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Дуже рідко: агранулоцитоз.

Частотність 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.

Частотність 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 зору.

Дуже рідко: зорові порушення.

Розлади слуху та вушного лабіринту.

Нечасто: вертиго.

Дуже рідко: порушення слуху.

Частотність невідома: дзвін у вухах.

Серцеві розлади.

Рідко: тахікардія.

Частотність невідома: подовження інтервалуQT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

Васкулярні розлади.

Рідко: артеріальна гіпотензія.

Дихальні, грудні та медіастинальні розлади.

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 крові.

Дуже рідко: гепатит.

Частотність невідома: повідомлялося про випадки жовтяниці та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності, при прийомі левофлоксацину, 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.

Частотність 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 сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля), артралгія, міалгія.

Дуже рідко: розрив сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»). Ця небажана побічна дія 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 міастенією^{gravis}

Частотність 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 засобу.

Нечасто: астенія.

Дуже рідко: пірексія.

Частотність 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.

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. У випадках 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність досліджень і з огляду на можливішкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, Левофлоксацин не можна призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом Левофлоксацин діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Діти.

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

Особливості застосування.

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненому пневмококами, препарат Левофлоксацин 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 Левофлоксацин.

Тендиніт та розриви сухожиль.

Рідко можуть траплятися 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 Левофлоксацин. При підозрі на тендиніт лікування препаратом Левофлоксацин слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

Захворювання, спричинені Clostridium difficile.

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час чи після лікування препаратом Левофлоксацин 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 Левофлоксацин і пацієнтів слід негайно лікувати 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 Левофлоксацин 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 ліками, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін. У випадку появи судомікування 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 цьому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до лікаря.

Гіпоглікемія.

Як у випадку з усіма хінолонами, 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 ставитися до застосування фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з 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 ІА та ІІІ, трициклічних антидепресантів, макролідів);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- пацієнти літнього віку;
- хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Периферична нейропатія.

Повідомлялося про сенсорну чи сенсомоторну периферичну нейропатію у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин, яка може швидко наставати. 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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на препарат Левофлоксацин.

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 ставитися до одночасного застосування левофлоксацину 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 такими лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив препарату Левофлоксацин 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 здійснювати контроль показників коагуляції.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди).

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 чутливих від резистентних організмів, представлено у нижченаведеній таблиці тестування МІК (мг/л).

Клінічні межові значення MICEUCAST 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> ¹	≤ 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> ²	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами ³	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

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

² Штами з величинами МІК, вищими межового значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамами 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.

³ Межові значення МІК, не пов'язані з видами, були визначені, переважно виходячи з даних фармакокінетики/фармакодинаміки. Вони не задежать 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 та Лабораторних Стандартів, раніше NCCLS) межові значення МІК для левофлоксацину, що відрізняють чутливі від проміжно чутливих організмів та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлені у нижченаведеній таблиці для тестування МІК (мкг/мл) чи диско-дифузного методу (діаметр зони [мм] з використанням диска з левофлоксацином 5 мкг).

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> ¹	≤ 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

¹ 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.

Антибактеріальний спектр.

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 parainfluenzae**, *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* метицилі-резистентний, *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 thetaiotaomicron***, *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 пухлини.

Максимальна концентрація левофлоксацину 4-6,7 мкг/мл у вмісті пухлини досягалася через 2-4 години після застосування препарату 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 слідує лінійній фармакокінетиці у діапазоні 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 нижченаведеної таблиці:

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.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

Левофлоксацин не слід змішувати з гепарином чи лужними розчинами (наприклад 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 °C у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Закрите акціонерне товариство «Інфузія».

Місцезнаходження. Україна, 04073, м . Київ, Московський проспект, буд. 21-А.