

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОМАК В/В
(LEVOMAK I/V)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

100 мл розчину містять 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.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина від жовтого до зеленувато-жовтого кольору.

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 «концентрація-час» (AUC) та мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК (МПК)).

Механізм резистентності. Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*. *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.

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 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 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 у фармакокінетиці 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 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 (год)	35	27	9

Пацієнти літнього віку.

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

Гендерні відмінності.

Окремий аналіз 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 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 сухожилля після попереднього застосування хінолонів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на препарат.

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні засоби. Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порогу при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними засобами та іншими агентами, що 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 на інші лікарські засоби.

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

Антагоністи вітаміну К. При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомлялося про підвищення показників коагуляційних тестів (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).

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 хв для 500 мг розчину для інфузій препарату. Якщо під час введення левофлоксацину спостерігається виражене зниження артеріального тиску, слід негайно припинити введення препарату.

Тендиніт та розриви сухожилля.

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. При підозрі на тендиніт лікування препаратом слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

Захворювання, спричинені Clostridium difficile.

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистувальна 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 і негайно почати лікування підтримувальними засобами та застосувати специфічну терапію (наприклад пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом.

Препарат 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 судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази схильні 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, пацієнтам рекомендується уникати 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) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали препарат 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 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 IA та III, трициклічних антидепресантів, макролідів);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- літній вік;
- хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Периферична нейропатія.

Повідомлялося про сенсорну чи сенсомоторну периферичну нейропатію, яка може розвиватися дуже швидко, 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 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 можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, препарат 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 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 застосовують негайно (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 дозова схема* (з урахуванням маси тіла хворого)
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази на добу, 7-14 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз на добу, 7-14 днів
Пієлонефрит	500 мг 1 раз на добу, 7-10 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу, 28 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин	500 мг 1-2 рази на добу, 7-14 днів

* Відповідно до клінічного стану пацієнта через кілька днів (як правило від 2 до 4 днів) можливий перехід від початкового внутрішньовенного 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)		
50-20 мл/хв	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
	перша доза – 250 мг наступні – 125 мг/24 години	перша доза – 500 мг наступні – 250 мг/24 години	перша доза – 500 мг наступні – 250 мг/12 годин
19-10 мл/хв	перша доза – 250 мг наступні – 125 мг/48 годин	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг/24 години	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг/12 годин

< 10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД 1)	перша доза – 250 мг наступні – 125 мг/48 годин	перша доза: 500 мг наступні – 125 мг/24 години	перша доза – 500 мг наступні – 125 мг/24 години
--	--	--	---

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 Левомак В/В вводиться внутрішньовенно повільно шляхом крапельної інфузії. Тривалість введення 100 мл препарату (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 (до 18 років) не можна призначати препарат, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Найважливіші передбачувані симптоми передозування препаратом 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.

Лікування. У випадках передозування проводиться ретельне спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ. Симптоматична терапія.

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

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: мікози та проліферація інших резистентних мікроорганізмів.

З боку системи крові: лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»). Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після застосування першої дози; підвищена чутливість (гіперчутливість) (див. розділ «Особливості застосування»).

Метаболічні порушення: анорексія, гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки: безсоння, нервовість, психотичні розлади, депресія, сплутаність свідомості, тривожність, ажитація, занепокоєність, психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість, судоми, тремор, парестезія, сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку), включаючи агевзію (втрата смаку), паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху).

З боку органів зору: зорові порушення.

З боку органів слуху: вертиго, порушення слуху, дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»), артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: бронхоспазм, диспное, алергічний пневмоніт.

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, болі в животі, диспепсія, здуття живота, запори, геморагічна діарея, що у рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП); підвищення білірубіну крові; гепатит; 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»).

З боку шкіри: висипання, свербіж, уртикарія, ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, іпергідроз. Іноді можуть виникати шкірно-слизові реакції навіть після застосування першої дози.

З боку кістково-м'язової системи: ураження сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт (наприклад ахіллового сухожилля); артралгія; міальгія; 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*; ураження мускулатури (рабдоміоліз).

З боку сечовидільної системи: підвищені показники креатиніну в сироватці крові, гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади та стан місця введення: астенія, пірексія, 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 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Левофлоксацин не слід змішувати з гепарином чи лужними розчинами (наприклад гідрокарбонатом натрію) або з іншими лікарськими засобами, сумісність деяких не доведена.

Левофлоксацин сумісний з такими розчинами для інфузій:

- 0,9 % розчин хлориду натрію;
- 5 % моногідрат глюкози;
- 2,5 % декстроза у розчині Рінгера;
- багатокomпонентні 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 адреса місця провадження його діяльності.

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

Заявник.

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження заявника.

Атланта Аркаде, Марол Чарч Род, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія.