ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АБИФЛОКС®

(ABYFLOX®)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

100 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 500 мг; *допоміжні речовини:* натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від світло-жовтого до зеленуватого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Левофлоксацин.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

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

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.

Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) граничні значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від організмів проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлені у таблиці 1 тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

Клінічні граничні значення МІК EUCAST для левофлоксацину (20.06.2006)

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriacae	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Staphylococcus spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
S.pneumoniae[1]	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
H. influenzae *M. catarrhalis*[2]	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов’язані з видами[3]	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

[1] Граничне 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 зазначеного параметра. Граничні значення стосуються терапії високих доз.
[2] Штами з величинами МІК, вищими від граничного значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамами, є дуже рідкісними або про них ще не повідомляли. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити і, якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у довідкову лабораторію.
[3] Граничні значення МІК, не пов’язані з видами, були визначені переважно за даними фармакокінетики/фармакодинаміки та не залежать від розподілу МІК певних видів. Граничні значення МІК використовують лише для видів, яким не було визначено конкретне для виду межове значення, та не використовуються для видів, де не рекомендується тестування на чутливість чи для яких існує недостатньо доказів щодо сумнівних видів (*Enterococcus, Neisseria*, грамнегативні анаероби).

Рекомендовані CLSI (Інститутом клінічних та лабораторних стандартів, раніше – NCCLS) граничні значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі від проміжно чутливих організмів та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлено 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 граничні значення МІК та диско-дифузного методу для левофлоксацину (M100-S17, 2007)

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriacae	≤ 2 мкг/мл ≥17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Не *Enterobacteriacae*	≤ 2 мкг/мл ≥17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Acinetobacter spp.	≤ 2 мкг/мл ≥17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Stenotrophomonas maltophilia	≤ 2 мкг/мл ≥17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Staphylococcus spp.	≤ 1 мкг/мл ≥19 мм	≥ 4 мкг/мл ≤ 15 мм
Enterococcus spp.	≤ 2 мкг/мл ≥17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
H. influenzae *M. catarrhalis*[1]	≤ 2 мкг/мл ≥17 мм	
Streptococcus pneumoniae	≤ 2 мкг/мл ≥17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Бета-гемолітичний *Streptococcus*	≤ 2 мкг/мл ≥17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
[1] Відсутність або рідкісне поширення резистентних штамів попередньо виключає визначення будь-яких інших категорій результатів, окрім «чутливі». Для штамів, що дають результати, які свідчать про «нечутливу» категорію, ідентифікацію організмів та результати тестів на протимікробну чутливість, потрібно підтвердити довідковою лабораторією з використанням еталонного методу розведень CLSI.		

Антибактеріальний спектр

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

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

*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 затверджених клінічних показаннях.

** Природна проміжна чутливість.

Інші дані

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

Фармакокінетика.

Абсорбція

Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

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

Розподіл

Приблизно 30–40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумуляційний ефект багаторазового застосування левофлоксацину в дозі 500 мг 1 раз на добу практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумуляційний ефект після застосування доз по 500 мг 2 рази 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 1 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 міхура

Максимальна концентрація левофлоксацину 4–6,7 мкг/мл у вмісті міхура досягалася через 2-4 години після прийому препарату протягом 3 днів застосування у дозах 500 мг 1 раз 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 на 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становив 1,84.

Концентрація у сечі

Середня концентрація у сечі через 8–12 годин після одноразового прийому перорально дози 150 мг, 300 мг або 500 мг левофлоксацину становила 44 мг/л, 91 мг/л та 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 є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хоральної структури.

Виведення

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

Немає суттєвої різниці у фармакокінетиці левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, 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 таблиці 3.

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.

Статеві відмінності

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Левофлоксацин, розчин для інфузій, призначений для лікування таких інфекційних захворювань у дорослих (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»):

- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та м’яких тканин

(стосовно вищевказаних інфекційних захворювань левофлоксацин слід призначати лише у випадках недостатньої ефективності інших антибактеріальних лікарських засобів, які переважно застосовують для початкового лікування даних інфекцій);

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (див. розділ «Особливості застосування»);
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Левофлоксацин не слід призначати в таких випадках:

- підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів чи до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;

- побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів;
- епілепсія;
- дитячий вік (до 18 років);
- період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на препарат Абифлокс®

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими агентами, що зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується при наявності циметидину на 24 % та пробенециду – на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, випробуваних під час дослідження, немає вірогідності, що статистично значущі кінетичні відмінності будуть клінічно значущими. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інша інформація

На фармакокінетику левофлоксацину при одночасному з ним застосуванні не виявляють ніякого клінічно значущого впливу карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив препарату Абифлокс® 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) повідомляли про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) і/або кровотечі, що можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

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

Інша значуща інформація

Не відзначається впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є маркерним субстратом для ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Особливості застосування.

Пацієнтам, у яких в анамнезі спостерігалися серйозні побічні реакції на лікарські засоби групи хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати застосування левофлоксацину. Лікування таких пацієнтів левофлоксацином можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі застосування до ризиків та при відсутності альтернативних варіантів лікування (див. розділ «Протипоказання»).

Необхідно зважити користь від лікування левофлоксацином, особливо у випадках інфекцій легкого ступеня тяжкості, згідно з інформацією, що викладена у розділі «Особливості застосування».

Метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA)

Дуже імовірно, що метицилінрезистентний золотистий стафілокок має перехресну резистентність до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. Тому левофлоксацин не рекомендується застосовувати для лікування відомих або підозрюваних MRSA інфекцій, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

Резистентність E. coli

Резистентність *E. coli,* найпоширенішого збудника інфекцій сечових шляхів, до фторхінолонів варіює у різних країнах Європейського Союзу. Під час призначення левофлоксацину лікарям слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Сибірська виразка

У разі легеневої форми сибірської виразки застосування ґрунтується на даних сприйнятливості *in vitro Bacillus anthracis* та експериментальних даних на тваринах, а також на обмежених даних застосування людям. Лікарі повинні враховувати національні та/або міжнародні документи консенсусу щодо лікування сибірської виразки.

Пролонговані, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні небажані реакції на лікарський засіб

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їхнього віку і наявності факторів ризику, спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних небажаних реакцій на лікарський засіб, що впливають на різні, іноді множинні системи організму (кістково-м’язову, нервову

систему, психіку, органи чуття). Застосування левофлоксацину необхідно негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної небажаної реакції, пацієнтам слід порадити звернутися до лікаря.

Тривалість введення

Рекомендована тривалість введення становить щонайменше 60 хвилин для 500 мг розчину для інфузій. Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузій можуть відзначатися тахікардія та тимчасове збільшення артеріального тиску. У рідкісних випадках може спостерігатися, як наслідок, раптове зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину (*l*-ізомеру офлоксацину) спостерігається виражене зниження артеріального тиску, слід негайно припинити введення препарату.

Тендиніт та розриви сухожиль

Тендиніт і розрив сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двосторонній, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомляли, навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розрив сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушеннями функції нирок, пацієнтів з трансплантаціями цілісних органів та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування препаратом необхідно припинити, а також слід розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену кінцівку слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, яким застосовували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. При першій появі міоклонусу левофлоксацин слід негайно відмінити та розпочати необхідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування препаратом (включаючи декілька тижнів після лікування), може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). Ступінь тяжкості CDAD варіює від слабкого до стану, що може загрожувати життю. Важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається серйозна діарея під час або після лікування левофлоксацином. Якщо виникає підозра на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити інфузію препарату та одразу розпочати відповідне лікування. Засоби, що пригнічують моторику кишечнику, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і спричинити судоми. Препарат протипоказаний

пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). З надзвичайною обережністю слід застосовувати препарат (як і інші хінолони) пацієнтам, схильним до судом, зокрема пацієнтам із попередніми ураженнями центральної нервової системи (ЦНС), або при одночасному прийомі лікарських засобів, що знижують церебральний судомний поріг, таких як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи судом (див. розділ «Побічні реакції») лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази схильні до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю та моніторити можливе виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Реакції підвищеної чутливості

Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк, аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування і звернутися до лікаря.

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри

При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона (ССД) і реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікарського засобу пацієнтів необхідно попередити про ознаки та симптоми цих тяжких реакцій з боку шкіри та встановити ретельний нагляд за станом пацієнта. Якщо виникають ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити застосування левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція, як ССД, ТЕН або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, то забороняється повторно починати лікування цього пацієнта левофлоксацином.

Дисглікемія

Як і при застосуванні інших хінолонів, зафіксовано випадки коливання рівня глюкози у крові, включаючи випадки гіперглікемії та гіпоглікемії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними пероральними засобами (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується ретельний нагляд за рівнем глюкози в крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування лікарським засобом необхідно негайно припинити, якщо пацієнт повідомляє про

порушення рівня глюкози в крові, і слід розглянути альтернативну антибактеріальну терапію не фторхінолонами.

Профілактика фотосенсибілізації

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»), з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

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, із варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовують одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Повідомляли 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 (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити при перших ознаках або симптомах. Слід розглянути альтернативну антибактеріальну терапію не фторхінолонами та вжити відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

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

– вроджений синдром подовження інтервалу QT;

– супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні засоби);

– нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);

– хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, таким категоріям пацієнтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Пацієнти літнього віку», «Передозування», «Побічні реакції»).

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводять до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно інформувати про це свого лікаря, щоб запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення

Повідомляли про випадки некротичного гепатиту аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад, із 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, забарвлення сечі у чорний колір, свербіж або біль у ділянці живота.

Загострення міастенії гравіс

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м’язову передачу і можуть провокувати м’язову слабкість у пацієнтів із *міастенією гравіс*. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційний період повідомляли про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання, у пацієнтів з *міастенією гравіс*. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із *міастенією гравіс* в анамнезі.

Порушення зору

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами», «Побічні реакції»).

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Вплив на лабораторні дослідження

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати аналізу на опіати за допомогою більш специфічних методів. Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, і тому можливий хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

Аневризма / розшарування аорти та регургітація / недостатність серцевого клапана серця.

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми або розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів при застосуванні фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Тому антибіотики із групи фторхінолонів слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду можливості застосування інших варіантів лікування у пацієнтів з аневризмою / розшаруванням аорти, пацієнтів із наявністю випадків аневризми аорти у сімейному анамнезі чи вродженою вадою серцевих клапанів або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти чи захворюванням серцевого клапана, чи за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов

- як для аневризми та дисекції аорти, так і для регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або судинний синдром Елерса – Данлоса, синдром Тернера, артеріїт Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит, відомий атеросклероз) або
- для аневризми та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або
- для регургітації / недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розриву може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У випадку виникнення різкого абдомінального болю, болю у грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

Гострий панкреатит

У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. У разі виникнення нудоти, нездужання, дискомфорту чи гострого болю в животі або блювання пацієнтам необхідно негайно звернутися до лікаря. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину потрібно припинити; якщо такий діагноз підтверджено, застосування левофлоксацину не слід відновлювати. Слід бути обережними пацієнтам з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Розлади з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутися порушення функції кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на будь-яке з цих порушень слід контролювати результати аналізу крові. У разі отримання аномальних результатів слід розглянути питання щодо припинення лікування левофлоксацином.

Натрій

Цей лікарський засіб містить 39,1 ммоль (900 мг) натрію на 100 мл розчину. Це потрібно враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контролем вмісту натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені. Дослідження

на тваринах не виявили прямого чи непрямого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин протипоказано призначати вагітним та жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час лікування препаратом пацієнтка завагітніла, про це слід повідомити лікаря.

Період годування груддю. Левофлоксацин протипоказаний для застосування у період годування груддю. Інформації щодо проникнення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються у грудне молоко. Через відсутність досліджень з участю людей і можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність. Левофлоксацин не призводив до розладів фертильності та репродуктивної функції у тварин.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб слід вводити повільно внутрішньовенно 1−2 рази на добу шляхом краплинної інфузії. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до лікарського засобу можливого збудника. Лікування левофлоксацином після початкового застосування його внутрішньовенної форми може бути завершене застосуванням пероральної форми за умови прийнятності такого лікування для конкретного пацієнта. Враховуючи біоеквівалентність парентеральних і пероральних лікарських форм, можна застосовувати однакову їх дозу.

Таблиця 4

Рекомендовані дози препарату для лікування дорослих з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну більше 50 мл/хв

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
Гострий 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
Легенева форма сибірської виразки	500 мг 1 раз на добу, 8 тижнів

* Відповідно до клінічного стану пацієнта через кілька днів (зазвичай через 2–4 дні) 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.

Таблиця 5

Дозування для дорослих пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну менше 50 мл/хв.

Кліренс креатиніну	**Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)**		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
50–20 мл/хв	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 порушеною функцією печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування». Тендиніт та розриви сухожиль. Подовження інтервалу QT).

Препарат вводиться внутрішньовенно повільно шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення вмісту одного флакона препарату (100 мл розчину для внутрішньовенного введення, що містить

500 мг левофлоксацину) повинна становити не менше 60 хвилин. Препарат слід застосовувати безпосередньо після перфорації гумової пробки (протягом 3 годин) для попередження будь-якого бактеріального забруднення. Захист від світла при інфузії не потрібний.

Термін зберігання після першого відкриття – 3 доби.

Розбавлений розчин зберігати протягом 3 годин при температурі не вище 25 °С.

Діти.

Застосування препарату протипоказано дітям (вік до 18 років), оскільки не виключено ушкодження суглобового хряща (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, найважливіші ознаки, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку центральної нервової системи, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості і судомні напади, міоклонус, подовження інтервалу QT, а також шлунково-кишкові реакції, такі як нудота та ерозії слизової оболонки.

Під час постмаркетингового застосування левофлоксацину спостерігалися ефекти з боку центральної нервової системи, включаючи сплутаність свідомості, судоми, галюцинації і тремор.

У разі передозування слід проводити симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Для захисту слизової оболонки шлунка можна застосовувати антациди. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз і ХАПД, не є ефективними для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції*.*

Частоту побічних реакцій визначали за такими критеріями: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000), дуже рідко (≥ 1/10 000), частота невідома (не можна визначити з наявних даних).

У кожній групі побічні реакції подано у порядку зниження ступеня тяжкості.

Системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома

Інфекції та інвазії		Грибкова інфекція, включаючи інфекцію, спричинену грибками роду *Candida* Резистентність патогенних мікроорганізмів		
Система крові та лімфатична система		Лейкопенія Еозинофілія	Тромбоцитопенія Нейтропенія	Недостатність кісткового мозку, зокрема апластична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
Імунна система			Ангіоневротичний набряк Гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)	Анафілактичний шок[a] Анафілактоїдний шок[a] (див. розділ «Особливості застосування»)
Метаболізм і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування») Гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)	Гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»)
Ендокринна система			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону	
Психіка*	Безсоння	Тривожність Сплутаність свідомості Нервозність	Психотичні реакції (наприклад з галюцинаціями, параноєю) Депресія Ажитація Незвичні сновидіння Нічні кошмари Делірій	Психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування») Манія

Нервова система*	Головний біль Запаморочення	Сонливість Тремор Дисгевзія	Судоми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») Парестезія Погіршення пам’яті	Периферична сенсорна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування») Периферична сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування») Паросмія, включаючи аносмію Дискінезія (порушення координації рухів) Екстрапірамідні розлади Агевзія Синкопе Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія Міоклонус
Органи зору*			Порушення зору, такі як затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»)	Тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування») Увеїт
Органи слуху і лабіринту*		Вертиго	Дзвін у вухах	Втрата слуху Порушення слуху
Серце**			Тахікардія Відчуття серцебиття	Шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця Шлуночкова аритмія і піруетна тахікардія (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT) Подовжений інтервал QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»)
Судини**	Флебіт — тільки у разі внутрішньовенного застосування		Гіпотензія	
Дихальна система		Диспное		Бронхоспазм Алергічний пневмоніт
Шлунково-кишковий тракт	Діарея Блювання Нудота	Біль у животі Диспепсія Здуття живота Запор		Геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, у тому числі псевдомембранозний коліт (див. розділ «Особливості застосування») Панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»)

Гепатобіліарна система	Підвищення показників печінкових ензимів (аланінамінотрансфераза [АЛТ] / аспартатамінотрансфераза [АСТ], лужна фосфатаза, гамма-глутамілтрансфераза [ГГТ])	Підвищення білірубіну крові		Жовтяниця і тяжке ураження печінки, включаючи випадки летальної гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування») Гепатит
Шкіра та підшкірна тканина[b]		Висипання Свербіж Кропив’янка Гіпергідроз	Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування») Медикаментозний дерматит	Токсичний епідермальний некроліз Синдром Стівенса — Джонсона Мультиформна еритема Реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування») Лейкоцитокластичний васкуліт Стоматит Гіперпігментація шкіри
Скелетно-м’язова та сполучна тканини*		Артралгія Міалгія	Ураження сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт (наприклад ахіллового сухожилля) М’язова слабкість, що може мати значення для пацієнтів з міастенією гравіс (див. розділ «Особливості застосування»)	Рабдоміоліз Розрив сухожилля (наприклад ахіллового сухожилля) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») Розрив зв’язок Розрив м’язів Артрит
З боку сечовидільної системи		Збільшення рівня креатиніну в сироватці крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальний стан і місце введення*	Реакції в місці введення (біль, почервоніння) — тільки у разі внутрішньовенного застосування	Астенія	Пірексія	Біль (у тому числі біль у спині, грудях і кінцівках)

[a] Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.

[b] Шкірно-слизові реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.

* Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалої (кілька місяців або років) інвалідизації та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні системи організму (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією та невралгією, втомою, психіатричними симптомами (включаючи порушення сну, тривожність, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки), порушенням пам'яті та концентрації уваги, порушенням слуху, зору, смаку та запаху), у зв'язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, спостерігалися випадки аневризми та розшарування аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації / недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші побічні реакції, асоційовані із застосуванням фторхінолонів: напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

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).

Упаковка.

По 100 мл розчину у флаконі; по 1 флакону у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ДЕМО С.А. Фармасьютікал Індастрі.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

21-й кілометр національного шосе Афіни - Ламія, Кріонері Аттика, 14568, Греція.