ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОЦИН-Н

(LEVOCIN-N)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

100 мл розчину містять левофлоксацину 500 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин 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-гіраза та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації в сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

Механізм резистентності

Стійкість до левофлоксацину набувається у вигляді ступеневого процесу мутації цільового

сайту в обох типах топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як бар'єрне проникнення (поширено з *Pseudomonas*) та механізми відтоку, також можуть впливати на чутливість до левофлоксацину.

Встановлено перехресну резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних препаратів.

Межові значення

Рекомендовані Європейським комітетом із тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від мікроорганізмів із проміжною чутливістю (помірно резистентних) та мікроорганізми з проміжною чутливістю від резистентних мікроорганізмів, наведено у таблиці 1 з тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0, 01-01-2020)

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteries	≤ 0.5 мг/л	> 1 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 0.001 мг/л	> 1 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 0.5 мг/л	> 1 мг/л
Staphylococcus spp. Coagulase-negative staphylococci	≤ 0.001 мг/л	> 1 мг/л
Enterococcus spp[1]	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
Streptococcus pneumoniae	≤ 0.001 мг/л	> 2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤ 0.001 мг/л	> 2 мг/л
Haemophilus influenzae	≤ 0.06 мг/л	> 0.06 мг/л
Moraxella catarrhalis	≤ 0.125 мг/л	> 0.125 мг/л
Helicobacter pylori	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Aerococcus sanguinicola and *urinae*[2]	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Aeromonas spp.	≤ 0.5 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами	≤ 0.5 мг/л	> 1 мг/л

[1] тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів

[2] Сприйнятливість можна визначити на основі чутливості до ципрофлоксацину

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для вибраних видів. 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 препарату, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Антибактеріальний спектр

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

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

Аеробні грамнегативні бактерії

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

Анаеробні бактерії

Peptostreptococcus.

Інші

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 метицилін-резистентний*, коагулазонегативний *Staphylococcus spp.*

Аеробні грамнегативні бактерії

Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.

Анаеробні бактерії

Bacteroides fragilis.

Природно резистентні штами

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecium.

*Метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* з великою вірогідністю може мати спільну резистентність до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Прийнятий перорально, левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, C_{max} досягається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність становить приблизно

99-100 %. Їжа має невеликий вплив на абсорбцію левофлоксацину. Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1-2 рази на добу.

Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з білками сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після одноразової дози та 500 мг повторних доз, що вказує на широкий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Левофлоксацин продемонстрував проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів, альвеолярні макрофаги, легеневу тканину, шкіру (рідину пухирів), тканину простати і сечу. Проте левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється із 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). Виводиться зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози).

Лінійність

Левофлоксацин слідує лінійній фармакокінетиці у діапазоні 50-1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ступінь ниркової недостатності. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а період напіввиведення збільшується (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового прийому левофлоксацину у дозі 500 мг

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-49	50-80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (години)	35	27	9

Пацієнти літнього віку

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

Гендерні відмінності

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Левоцин-Н, розчин для інфузій, призначають дорослим для лікування таких інфекційних захворювань, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами, як:

- негоспітальна пневмонія*;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин*;
- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: профілактика після контактів та лікування.

* для вищевказаних інфекційних захворювань левофлоксацин слід призначати тільки у разі, якщо визнано неефективним або недоцільним застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для лікування цих інфекцій.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

Левоцин-Н, розчин для інфузій, не призначають у таких випадках:

- підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- епілепсія;
- скарги на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів;
- дитячий вік (до 18 років);
- період вагітності та годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Лише для одноразового використання. Викинути невикористаний розчин.

Перед введенням лікарський засіб слід візуально перевіряти на наявність часток і знебарвлення. Слід використовувати тільки прозорий розчин зеленувато-жовтого кольору без

окремих часток. Левоцин-Н, розчин для інфузій, слід використати негайно (протягом 3 годин) після перфорації гумової прокладки, щоб запобігти будь-якому бактеріальному зараженню. Під час інфузії необхідності у захисті від світла немає.

Даний лікарський засіб можна вводити окремо або з такими розчинами: 0,9 % розчин натрію хлориду; 5 % розчин глюкози; 2,5 % розчин Рінгера з глюкозою; комбіновані розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти).

Інформацію про несумісність див. у розділі «Несумісність».

Після першого відкриття з мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід використати негайно. Якщо препарат не використати одразу, відповідальність за терміни та умови його зберігання під час використання несе користувач.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин.

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

У процесі клінічного дослідження 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 засобами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину в присутності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид і циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 % та пробенециду - на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, випробуваних під час дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид і циметидин, особливо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Інша інформація

Клінічні дослідження фармакології продемонстрували, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при прийомі левофлоксацину разом із такими лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби.

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або про кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників 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, макроліди, нейролептики) (див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)).

Інша значуща інформація

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

Особливості застосування.

Слід уникати застосування препарату пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при використанні хінолонів або фторхінолонів. Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід починати тільки за відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризику.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику повідомлялося про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька відразу, системи організму (зокрема опорно-рухову, нервову системи, психіку та органи чуття). Застосування препарату слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря.

Тривалість введення

Рекомендована тривалість введення становить не менше 60 хв для 500 мг розчину левофлоксацину для інфузій.

Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузії можуть відзначатися тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. У рідкісних випадках може спостерігатися, як наслідок, різке зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину (*l*-ізомеру офлоксацину) спостерігається виражене зниження артеріального тиску, введення слід негайно припинити.

Легенева форма сибірської виразки

Клінічна практика базується на дослідженнях чутливості *Bacillus anthracis in vitro*, а також на експериментальних даних досліджень на тваринах разом з обмеженими даними досліджень у людини. Лікарям слід звертатися до узгоджених національних та/або міжнародних документів щодо лікування сибірської виразки.

Метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA)

Метицилінрезистентний золотистий стафілокок, дуже імовірно, має перехресну резистентність до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. Тому левофлоксацин не рекомендується застосовувати для лікування відомих або підозрюваних MRSA-інфекцій, якщо тільки результати лабораторних досліджень не підтвердять чутливості до левофлоксацину (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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

Тендиніт та розриви сухожиль

Тендиніт та розриви сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двосторонні, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомлялося, навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням 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 слід припинити, а також слід розглянути альтернативне лікування. Уражену кінцівку(-и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які 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. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/або геморагічна, що виникає під час або після лікування левофлоксацином (іноді через кілька тижнів після лікування), може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile (CDAD).* Ступінь тяжкості CDAD варіює від слабкого до стану, що загрожує життю. Найбільш тяжкою формою є псевдомембранозний коліт. Тому важливо розглянути даний діагноз у хворих, у яких розвивається серйозний пронос під час або після лікування левофлоксацином. Якщо виникають підозри на

псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити введення левофлоксацину та одразу почати відповідне лікування. Засоби, що пригнічують моторику кишечнику, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і спричиняти судоми. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі, та, як і у випадку з іншими хінолонами, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з попередніми ураженнями центральної нервової системи, або при одночасному прийомі лікарських засобів, що знижують церебральний судомний поріг, наприклад, теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку нападів судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю 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 та постійно контролювати ризик виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

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 та звернутися до лікаря або викликати швидку допомогу для організації відповідних невідкладних заходів.

Серйозні шкірні реакції

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про випадки тяжких дерматологічних побічних реакцій (ТДПР), таких як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лаєлла), синдром Стівенса – Джонсона (ССД), а також медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), які можуть загрожувати життю або бути летальними (див. розділ «Побічні реакції»). На момент призначення препарату рекомендується повідомляти пацієнтам про дані прояви та симптоми та ретельно за ними спостерігати. У разі виникнення пов’язаних із зазначеними реакціями проявів та симптомів рекомендується припинити прийом левофлоксацину та розглянути можливість призначення альтернативного лікування. Якщо у пацієнта виникли серйозні побічні реакції, такі як ССД, ТЕН або DRESS-реакція, прийом левофлоксацину слід негайно припинити та звернутись до лікаря.

Першими проявами ССД/ТЕН є червонуваті мішенеподібні плями або круглуваті висипи із пухирями по центру. Також можуть з’явитись виразки в роті, горлі, на носі, геніталіях та очах (червоні та набряклі очі). Таким тяжким серйозним висипам на шкірі

часто передують жар та інші симптоми, схожі на грип. Висипи можуть прогресувати до обширного лущення шкіри, небезпечних ускладнень або летальних випадків.

Першими проявами DRESS-синдрому є симптоми, схожі на грип, та висипи на обличчі, які потім прогресують до обширного висипу з високою температурою, підвищення рівня печінкових ферментів, які виявляються при аналізі крові, а також підвищення рівня білих кров'яних тілець (еозинофілія) і збільшення лімфатичних вузлів.

У разі розвитку тяжкого висипу або інших зазначених вище симптомів необхідно негайно припинити прийом левофлоксацину та звернутися до лікаря.

Коливання рівня глюкози у крові

Як і при застосуванні інших хінолонів, повідомлялося про 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. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується ретельний нагляд за рівнем глюкози в крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

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 (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярію) під час лікування та протягом 48 годин після припинення лікування.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Внаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовують одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Зафіксовано психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами чи пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

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

– 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, нейролептики);

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

– пацієнти літнього віку та жінки, які можуть мати підвищену чутливість до препаратів, що подовжують інтервал QT;

– хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Передозування», «Побічні реакції»).

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Про виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно поінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно 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

При прийомі левофлоксацину повідомляли про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (наприклад, сепсис, див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж чи біль у ділянці живота.

Загострення міастенії гравіс

Фторхінолони, у тому числі левофлоксацин, спричиняють нервово-м’язову блокаду і призводять до загострення м’язової слабкості у пацієнтів із міастенією гравіс. Серйозні побічні реакції, встановлені у постмаркетинговому періоді, у тому числі летальні випадки і потреба в респіраторній підтримці, пов’язані з використанням фторхінолонів у хворих з міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із міастенією гравіс в анамнезі.

Порушення зору

Якщо порушується зір або наявний будь-який вплив на очі, слід негайно звернутися до окуліста (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії препарату мікроорганізмів. Якщо суперінфекція виникає під час терапії, слід вжити відповідних заходів.

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis*, а тому може давати хибно-негативні результати у бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування 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»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапану, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов:

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит) або додатково;

- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково;

- при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).
Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

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 інформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, які відчувають нудоту, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, повинні бути негайно обстежені лікарем. При підозрі на гострий панкреатит прийом левофлоксацину слід припинити, у разі підтвердження не слід поновлювати прийом левофлоксацину. Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з панкреатитом в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутися недостатність 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 7,7 ммоль (177,1 мг) натрію на 50 мл розчину та 15,4 ммоль (354,2 мг) натрію на 100 мл розчину. Це потрібно враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контролем вмісту натрію та у випадках, коли вимагається обмеження споживання води.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Кількість досліджень застосування левофлоксацину у період вагітності обмежена. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив щодо репродуктивної токсичності. Однак через відсутність досліджень дії на організм людини та на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю.

Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо інформації про екскрецію левофлоксацину у грудне молоко, хоча інші фторхінолони проникають у грудне молоко. Через відсутність досліджень дії на організм людини та на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність.

Левофлоксацин не спричиняє погіршення фертильності або репродуктивної функції у тварин.

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

Деякі небажані ефекти (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і реакції, а, отже, можуть становити ризик у ситуаціях, коли ця здатність має особливе значення (наприклад, керування автомобілем або робота з механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Левоцин-Н, розчин для інфузій, слід вводити повільно шляхом внутрішньовенної інфузії 1-2 рази на добу. Дозування залежить від типу і тяжкості інфекції та чутливості імовірного збудника інфекції. Можна перейти від початкового внутрішньовенного застосування левофлоксацину до відповідного перорального прийому відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу у формі таблеток, виходячи зі стану пацієнта. З урахуванням біологічної еквівалентності пероральної та парентеральної форм можливе однакове дозування.

Таблиця 3

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

Показання	Кількість введень на добу (*відповідно до тяжкості*)	Загальна тривалість лікування [1]
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1-2 рази на добу	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг 1 раз на добу	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз на добу	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і 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

[1] Тривалість лікування включає внутрішньовенний та пероральний прийоми. Час переходу від внутрішньовенного застосування до перорального прийому залежить від клінічної картини, але зазвичай триває від 2 до 4 днів.

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, для хворих із послабленою функцією нирок дозу потрібно зменшити.

Таблиця 4

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

Кліренс креатиніну, мл/хв	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
50-20	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	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 (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 із порушеннями функції печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці та виводиться здебільшого нирками.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в

корекції дози у хворих літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Розчин для внутрішньовенного введення вводять внутрішньовенно ***повільно*** шляхом краплинної інфузії 1-2 рази на добу. Період інфузії препарату Левоцин-Н становить не менше 60 хвилин для дозування 500 мг (див. також розділ «Особливості застосування»).

Для отримання інформації про несумісність препарату Левоцин-Н з іншими інфузійними розчинами див. розділ «Несумісність», а щодо сумісності див. розділ «Особливі заходи безпеки».

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби і становить не більше 14 днів.

Діти.

Препарат протипоказаний дітям (віком до 18 років), оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Симптоми: запаморочення, порушення/сплутаність свідомості, судомні напади, тремор, подовження інтервалу QT чи посилення проявів інших побічних реакцій. Вплив на ЦНС, включаючи сплутаність свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації та тремор, спостерігався у постреєстраційному періоді. У разі передозування необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ.

Лікування - симптоматичне. Специфічних антидотів не існує. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму.

Побічні реакції.

Наведена нижче інформація базується на даних клінічних досліджень у понад 8300 пацієнтів та на великому післяреєстраційному досвіді.

Частота у даній таблиці визначається, виходячи з такого умовного позначення: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (не може бути оцінено за наявними даними).

У рамках кожної частоти побічні реакції наведено у порядку зменшення ступеня проявів.

Клас системи органів	Часто (≥1/100, <1/10)	Нечасто (≥1/1000, <1/100)	Рідко (≥1/10000, <1/1000)	Невідомо (не може бути оцінено за наявними даними)
Інфекції та інвазії		грибкові інфекції, включаючи інфекції, спричинені грибками роду *Candida*; резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку системи крові та лімфатичної системи		лейкопенія, еозинофілія	тромбоцитопенія, нейтропенія	недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію
З боку імунної системи			ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість	анафілактичний шок[a], анафілактоїдний шок[a]
З боку метаболізму та харчування		анорексія	гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)	гіперглікемія, (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку психіки*	безсоння	тривожність, сплутаність свідомості, нервозність	психотичні реакції (наприклад, із галюцинаціями, параноєю), депресія, ажитація, незвичні сновидіння, нічні жахи	психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування»), манія

З боку нервової системи*	запаморочення, головний біль	сонливість, тремор, дисгевзія	судоми (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»), парестезія, порушення пам’яті	периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»); паросмія (порушення нюху), у тому числі аносмія (відсутність нюху); дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія, синкопе, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, міоклонус
З боку органів зору*			порушення зору, такі як затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»)	транзиторна втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт, неврит зорового нерва
З боку органів слуху та вушного лабіринту*		вертиго	дзвін у вухах	втрата слуху, порушення слуху
З боку серця**			тахікардія, відчуття серцебиття	шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця; шлуночкова аритмія і піруетна тахікардія (зафіксовано переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT), подовжений інтервал QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»)
З боку судин**	*Стосується лише ін’єкційної форми:* флебіт		артеріальна гіпотензія	
З боку дихальної системи		диспное		бронхоспазм, алергічний пневмоніт

З боку шлунково-кишкового тракту	діарея, блювання, нудота	біль у животі, диспепсія, здуття живота, запор		діарея геморагічна, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, у тому числі псевдомембранозний коліт, панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	підвищення білірубіну крові		повідомлялося про випадки жовтяниці та тяжке ураження печінки, включаючи випадки летальної гострої печінкової недостатності, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»); гепатит
З боку шкіри та підшкірних тканин[b]		висипання, свербіж, кропив’янка, підвищене потовиділення	реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»); стійка медикаментозна еритема	токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса - Джонсона, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»); лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит, гіперпігментація шкіри

З боку скелетно-м’язової та сполучної тканин*		артралгія, міалгія	пошкодження сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), у тому числі тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля); м’язова слабкість, що може мати особливе значення для хворих із міастенією (див. розділ «Особливості застосування»)	гострий некроз скелетних м’язів, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового сухожилля) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»); розрив зв’язок, розрив м’язів, артрит
З боку нирок та сечовидільного тракту		збільшення креатиніну в крові	гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні порушення та стани у місці введення*	*Стосується лише ін’єкційної форми*: реакції у місці інфузії (біль, почервоніння)	астенія	пірексія	біль (у тому числі біль у спині, грудях та кінцівках)

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

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

*Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають кілька, іноді множинні, класи систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, у деяких випадках повідомлялося про невропатії, пов’язані з парестезією, депресією, втомою, порушенням пам’яті, порушеннями сну та порушеннями слуху, зору, смаку та запаху), що пов’язані із застосуванням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від раніше існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»); також повідомлялося про тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгію та порушення концентрації уваги як потенційні аспекти довготривалих та інвалідизуючих побічних реакцій, спричинених фторхінолонами.

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

Інші побічні реакції, пов’язані із введенням фторхінолонів: напади порфірії у хворих на порфірію.

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакона

Левоцин-Н для інфузій слід застосовувати негайно після перфорації гумової прокладки у ковпачку (протягом 3-х годин) для профілактики будь-якого бактеріального забруднення.

Невикористаний вміст флакона слід знищити, його не можна зберігати для подальшого застосування.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Несумісність.

Розчин для інфузій Левоцин-Н не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад, із гідрокарбонатом натрію). Перелік розчинів, які є сумісними з препаратом, див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

По 100 мл або 150 мл у флаконі; по 1 флакону у пачці або по 10 флаконів у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ВІОСЕР С.А. ПАРЕНТЕРАЛ СОЛЮШНС ІНДАСТРІ.

ТОВ «ФАРМАСЕЛ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

9-й км Національної Дороги Трикала-Лариса, Таксіархіс Трикала, 42100, Греція.

Україна, 07408, Київська обл., Броварський р-н, с. Квітневе, вул. Прорізна, 3.

-