ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Леваксела®

(Levaxela®)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 мл розчину містить 5 мг левофлоксацину у вигляді левофлоксацину гемігідрату;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий зеленувато-жовтий розчин без механічних включень.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Левофлоксацин.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії

Левофлоксацин як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів діє на комплекс ДНК-гірази та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-

час» (AUC) та мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (MIK (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.

Контрольні точки

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

Таблиця 1

Клінічні граничні значення MIK левофлоксацину (версія 10.0, 2020-01-01):

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriacae	≤ 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
S. pneumoniae	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
H. influenzae	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
M. 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.	≤ 0,05 мг/л	> 1 мг/л
ФК-ФД (не пов’язані з видами) контрольні точки	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

[1]Тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів.

[2.] Сприйнятливість залежить від 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. За необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста, коли місцева поширеність

резистентності є такою, що користь засобу, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види
Аеробні грампозитивні бактерії
Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus methicillin-susceptible, Staphylococcus saprophyticus, Streptococci, групи *C* і *G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumonia, Streptococcus pyogenes.*
Аеробні грамнегативні бактерії
Eikenella corrodens, Haemophilus influenza, Haemophilus para-influenzae, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri.
Анаеробні бактерії
Peptostreptococcus.
Інші
Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Chlamydia 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 methicillin-resistant, Coagulase negative Staphylococcus spp.*
Аеробні грамнегативні бактерії
Acinetobacter baumannii, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.
Анаеробні бактерії
Bacteroides fragilis.
Суттєво резистентні штами
Аеробні грампозитивні бактерії
Enterococcus faecium.

*Механізм резистентності *Staphylococcus aureus*, імовірно, має корезистентність до фторхінолонів, включаючи левофлоксацин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому C_{max} досягається протягом 1-2 годин. Абсолютна біодоступність становить приблизно 99-100 %.

Їжа майже не впливає на всмоктування 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 протеїном сироватки крові. Середній об’єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після одноразового і повторного введення дози 500 мг, що вказує на його широке поширення у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Левофлоксацин має здатність проникати у слизову оболонку бронхів, рідини епітеліальної вистилки, альвеолярних макрофагів, тканин легенів, шкіри (вмісту пухирів), тканин

передміхурової залози та сечі. Однак 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 зі сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хіральної структури.

Виведення

Після перорального застосування та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози). Середній виражений загальний кліренс левофлоксацину після введення однієї дози 500 мг становив 175 ± 29,2 мл/хв. Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після перорального застосування та внутрішньовенного введення, що свідчить про взаємозамінність цих шляхів (перорального та внутрішньовенного).

Лінійність

Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику у діапазоні доз від 50 до 1000 мг.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає порушення функції нирок. При порушенні функції нирок сповільнюється ниркове виведення та знижується кліренс, а період напіввиведення збільшується (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразової пероральної дози 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.

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.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

– гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідного тракту (див. розділ «Особливості застосування»);

– хронічний бактеріальний простатит;

– легенева форма сибірської виразки: профілактика після контактів та лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Для лікування наведених нижче інфекцій препарат Леваксела® слід застосовувати тільки тоді, коли вважається недоцільним застосування антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендують для лікування таких інфекцій:

– негоспітальна пневмонія;

– ускладнені інфекції шкіри та м’яких тканин.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до левофлоксацину, до інших хінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату;

– епілепсія;

– ушкодження сухожиль, пов’язане зі застосуванням фторхінолонів в анамнезі;

– дитячий вік (до 18 років);

– вагітність та період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження порогу судомних нападів при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, НПЗЗ та іншими лікарськими засобами, які знижують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину при наявності 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 при наявності циметидину на 24 %, при наявності пробенециду – на 34 %. Це пов'язано з тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовували у процесі дослідження, малоймовірно, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значимість. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Інша інформація

На фармакокінетику левофлоксацину при одночасному з ним застосуванні не мають ніякого клінічно значущого впливу такі лікарські засоби: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, із варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне співвідношення (МНС)) та/або кровотечі, які 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, як і інші фторхінолони, слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT, наприклад протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні лікарські засоби (див. розділ «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT)).

Інша значуща інформація

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

Особливості застосування.

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, які раніше мали серйозні побічні реакції при застосуванні препаратів, що містять хінолон або фторхінолон (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати лише за відсутності

альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик резистентності

Для метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим чи підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

Резистентність до фторхінолонів у *Escherichia coli* (найчастішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів) варіює у різних країнах. При призначенні фторхінолонів слід враховувати місцеву поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

Легенева форма сибірської виразки

Застосування препарату для лікування людини базується на основі даних *in vitro* про сприйнятливість *Bacillus anthracis* та експериментальних даних про застосування препарату тваринам разом з обмеженими даними про його застосування для лікування людини. Лікарі повинні звернутися до національних та/або міжнародних узгоджених настанов щодо лікування сибірської виразки.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їх віку та вже існуючих факторів ризику, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (тривалі місяці або роки), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що зачіпають різні, іноді множинні системи організму (опорно-рухового апарату, нервової системи, психіки та органів чуття). Прийом левофлоксацину слід негайно припинити при появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, а пацієнтам потрібно звернутися до лікаря за консультацією.

Тривалість інфузії

Рекомендована тривалість інфузії повинна становити принаймні 30 хвилин для 250 мг або 60 хвилин для 500 мг розчину левофлоксацину для інфузій. Відомо, що під час інфузії офлоксацину може розвинутися тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. Рідко у результаті значного падіння артеріального тиску може розвинутися серцево-судинна недостатність. Якщо помітне падіння артеріального тиску відбувається під час інфузії левофлоксацину (L-ізомер офлоксацину), введення препарату потрібно негайно припинити.

Тендиніт і розрив сухожиль

Запалення сухожилля та розрив сухожилля (найчастіше, але не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двобічний, може виникнути вже протягом 48 годин після початку лікування левофлоксацином і виникає навіть протягом декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль підвищується у пацієнтів старшого віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів, у пацієнтів, які отримують добові дози 1000 мг, і у тих, хто одночасно отримував кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування із кортикостероїдами.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування

левофлоксацином потрібно припинити та розглянути альтернативне лікування. Слід провести належне лікування ураженої кінцівки (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не застосовувати, якщо спостерігаються ознаки тендинопатії.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо тяжкого ступеня, стійка та/або з домішками крові, яка виникає під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування), може бути симптомом захворювання, зумовленого *Clostridium difficile.* Найтяжчою формою даного захворювання є псевдомембранозний коліт (див. розділ «Побічні реакції»). У зв'язку з цим лікарю слід враховувати можливість наявності захворювання, зумовленого *Clostridium difficile*, якщо у пацієнта на тлі лікування левофлоксацином або після нього розвивається діарея тяжкого ступеня. При підозрі на захворювання, зумовлене *Clostridium difficile*, левофлоксацин слід негайно відмінити та у невідкладному порядку розпочати належне лікування. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечнику, у цьому випадку протипоказані.

Пацієнти зі схильністю до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Як і інші хінолони, його слід з надзвичайною обережністю застосовувати пацієнтам, схильним до судом, та при одночасному застосуванні лікарських засобів, що знижують поріг судомних нападів, наприклад теофіліну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі виникнення судомного нападу левофлоксацин слід відмінити (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з прихованими або явними порушеннями активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолоновими антибіотиками. Тому у разі необхідності застосування левофлоксацину за пацієнтами слід здійснювати нагляд щодо можливого виникнення гемолізу.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Оскільки левофлоксацин виводиться в основному нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

Левофлоксацин може призвести до серйозних, потенційно летальних реакцій підвищеної чутливості (наприклад, від ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку), в окремих випадках після застосування першої ж дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні реакцій гіперчутливості пацієнтам необхідно відмінити прийом левофлоксацину, негайно звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лайєлла), синдром

Стівенса – Джонсона 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 проводити ретельне спостереження. 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 синдром Стівенса – Джонсона, ТЕН або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, то забороняється починати лікування пацієнта левофлоксацином повторно.

Зміна рівня глюкози у крові

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомлялося про випадки змін рівня глюкози у крові, серед яких були випадки як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що спостерігалися зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів із цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень цукру в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо пацієнт повідомляє про порушення рівня глюкози у крові, лікування слід негайно припинити і розглянути альтернативну антибактеріальну терапію препаратами, що не містять фторхінолонів.

Профілактика фотосенсибілізації

Зафіксовано випадки фотосенсибілізації на тлі застосування левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Для запобігання фотосенсибілізації пацієнтам не рекомендується піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, штучне ультрафіолетове випромінювання, солярій) під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому левофлоксацину.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К

Через можливе підвищення рівня показників згортання крові (протромбіновий час/МНС) та/або збільшення частоти геморагічних ускладнень пацієнтам, які отримують левофлоксацин у комбінації з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), при одночасному застосуванні цих лікарських засобів необхідно контролювати показники коагуляційних тестів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до 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 або набутий синдром подовження інтервалу QT;

– одночасне застосування лікарських засобів, що мають здатність подовжувати інтервал QT (протиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні лікарські засоби);

– порушення балансу електролітів (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);

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

Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози (Пацієнти літнього віку)», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, включаючи левофлоксацин, повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводила до виникнення парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості.

Пацієнти, у яких при застосуванні левофлоксацину розвиваються такі симптоми нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, повинні повідомити про це лікаря, щоб запобігти розвитку потенційно незворотного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Гепатобіліарні порушення

При застосуванні левофлоксацину (переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом) зафіксовано випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота.

Загострення myasthenia gravis

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з *myasthenia gravis*. У післяреєстраційному періоді у пацієнтів з *myasthenia gravis* із застосуванням фторхінолонів були асоційовані серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки та стани, що потребували заходів із підтримки дихання. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з *myasthenia gravis* в анамнезі.

Порушення зору

Якщо при прийомі левофлоксацину виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призвести до надмірного росту нечутливих до препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Вплив на результати лабораторних досліджень

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати, отримані при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим призводити до хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Аневризма і розшарування аорти, регургітація/недостатність клапанів серця

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми і розшарування аорти особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів, особливо у людей старшого віку. Повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні), та регургітації /функціональної недостатності будь-якого клапана серця у пацієнтів, які приймали фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Тому фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користі/ризику і після розгляду інших варіантів лікування пацієнтів із випадками аневризми або вродженої вади клапанів серця у сімейному анамнезі, або у пацієнтів із вже діагностованою аневризмою та/або розшаруванням аорти або захворюваннями серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику або станів, що провокують:

• як аневризму аорти, так і розшарування та регургітацію/функціональну недостатність серцевого клапана (наприклад, запалення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або судинний синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково до цього

• аневризму та розшарування аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або діагностований атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково до цього

• регургітацію/функціональну недостатність серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик виникнення аневризми та розшарування аорти та їх розрив також може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно приймають системні кортикостероїди.

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

Пацієнтам необхідно негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення гострої задишки, раптового відчуття серцебиття або розвитку набряку черевної порожнини чи нижніх кінцівок.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб Леваксела® містить 354,20 мг натрію в 100 мл розчину, що повинно враховуватись пацієнтами, які дотримуються дієти з контрольованим споживанням солі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність досліджень та можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин протипоказаний у період вагітності або годування груддю. Якщо під час лікування левофлоксацином діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Левофлоксацин не зумовлював порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

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

Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, зумовлювати підвищений ризик у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Розчин для інфузій Леваксела® вводиться внутрішньовенно повільно 1-2 рази на добу. Дозування залежить від типу та тяжкості інфекції, а також чутливості до препарату можливого збудника. Лікування препаратом Леваксела® після початкового використання 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 використовувати однакову їх дозу.

Таблиця 3

Дозування для пацієнтів *з нормальною функцією нирок*, у яких кліренс креатиніну > 50 мл/хв

Показання	Доза, мг (залежно від тяжкості)	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування[1]
Негоспітальна пневмонія	500	1-2 рази	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500	1 раз	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1 раз	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500	1 раз	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м’яких тканин	500	1-2 рази	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500	1 раз	8 тижнів

[1]Тривалість лікування включає внутрішньовенне введення та пероральне лікування. Час переходу від внутрішньовенного до перорального лікування залежить від клінічної ситуації, але зазвичай становить від 2 до 4 днів.

Особливі групи пацієнтів

Таблиця 4

Пацієнти *з порушеннями функції нирок,* у яких кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозології)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
	перша доза – 250 мг	перша доза – 500 мг	перша доза – 500 мг
50-20 мл/хв	наступні – 125 мг/24 години	наступні – 250 мг/24 години	наступні – 250 мг/12 годин
19-10 мл/хв	наступні – 125 мг/48 годин	наступні – 125 мг/24 години	наступні – 125 мг/12 годин
< 10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД)[1]	наступні – 125 мг/48 годин	наступні – 125 мг/24 години	наступні – 125 мг/24 години

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

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці та виводиться переважно нирками.

Пацієнти літнього віку

Якщо функція нирок не порушена, немає потреби в корекції дози.

Спосіб застосування

Розчин для інфузій Леваксела® призначений тільки для повільного внутрішньовенного введення; його призначають 1 або 2 рази на добу. Тривалість інфузії повинна становити не менше 30 хвилин для 250 мг або 60 хвилин для 500 мг розчину (див. розділ «Особливості застосування»).

Розчин для інфузій Леваксела® слід використовувати негайно (протягом 3 годин) після перфорації гумової пробки, щоб запобігти бактеріальному зараженню. Під час проведення інфузії захист від світла не потрібен. Лікарський засіб призначений тільки для одноразового застосування.

Перед використанням розчин необхідно оглянути. Використовувати слід тільки прозорий зеленувато-жовтий розчин, вільний від часток.

Як і всі інші препарати, будь-який невикористаний лікарський засіб слід утилізувати відповідно до місцевих правил.

Змішування з іншими розчинами для інфузій:

Розчин для інфузій Леваксела® сумісний з такими розчинами для інфузій:

– 0,9 % розчином хлориду натрію;

– 5 % розчином глюкози для ін’єкцій;

– 2,5 % розчином глюкози у розчині Рінгера;

– комбінованими розчинами для парентерального харчування (амінокислоти, глюкоза, електроліти).

Інформація щодо несумісності наведена у розділі «Несумісність».

Діти.

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

Передозування.

Симптоми. Найважливіші передбачувані симптоми передозування левофлоксацином стосуються центральної нервової системи: сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, галюцинації, тремор, нудота, ерозія слизових оболонок, подовження інтервалу QT.

Лікування. У разі передозування необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ, через можливе подовження інтервалу QT. Лікування симптоматичне. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз, неефективний для видалення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Нижче вказані побічні реакції за системами органів та частотою: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів побічні реакції зазначені у порядку зменшення їхньої серйозності.

Класи та системи	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома

Інфекції та інвазії		Грибкові інфекції, включаючи інфекції, спричинені грибками роду *Candida*; резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку кровоносної та лімфатичної систем		Лейкопенія, еозинофілія	Тромбоцитопенія, нейтропенія	Панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія
З боку імунної системи			Набряк Квінке, підвищена чутливість[2]	Анафілактичний шок[1], анафілактоїдний шок[1, 2]
З боку ендокринної системи			Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)	
Порушення обміну речовин і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет; гіпоглікемічна кома[2]	Гіперглікемія[2]
З боку психіки[3]	Безсоння	Тривожність, сплутаність свідомості, нервозність	Психотичні реакції (наприклад із галюцинаціями, параноєю); депресія, ажитація, порушення сну, жахливі сновидіння, делірій	Психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства[2]
З боку нервової системи[3]	Головний біль, запаморочення	Сонливість, тремор, дисгевзія	Судоми[2, 4], парестезія, порушення пам’яті	Периферична сенсорна нейропатія[2]; периферична сенсорна моторна нейропатія[2]; паросмія, в тому числі аносмія; дискінезія; екстрапірамідальні розлади; агевзія; непритомність; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія

З боку органів зору[3]			Порушення зору, такі як затуманений зір[2]	Транзиторна втрата зору[2], увеїт
З боку органів слуху та лабіринту[3]		Вертиго	Шум у вухах	Втрата слуху, погіршення слуху
З боку серця[5]			Тахікардія, відчуття серцебиття	Шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця; шлуночкова аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (спостерігається переважно у хворих із факторами ризику пролонгації інтервалу QT); подовження інтервалу QT, зареєстроване з допомогою ЕКГ[2, 6]
З боку судинної системи[5]	Стосуються тільки внутрішньовенного введення: флебіт		Артеріальна гіпотензія	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Задишка		Бронхоспазм, алергічний пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, блювання, нудота	Біль у животі, диспепсія, метеоризм, запор		Геморагічна діарея, яка рідко може бути ознакою ентероколіту, включаючи псевдомембранозний коліт[2]; панкреатит
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	Підвищення рівня білірубіну в крові		Жовтяниця і тяжкі ураження печінки, у тому числі випадки розвитку летальної гострої печінкової недостатності, насамперед у хворих з тяжкими основними захворюваннями[2]; гепатит

З боку шкіри та підшкірних тканин[7]		Висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз	Реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)[2]; фіксована лікарська еритема	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, реакції фотосенсибілізації[2], лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини[3]		Артралгія, біль у м'язах	Розлади сухожиль[2,4], включаючи тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля); м'язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів з міастенією[2]	Гострий некроз скелетних м'язів; розрив сухожиль (наприклад, ахіллового сухожилля)[2,4]; розрив зв'язок; розрив м'язів; артрит
З боку сечовивідної системи		Підвищення рівня креатиніну в крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні розлади та реакції в місці введення[4]	Стосуються тільки внутрішньовенного введення: реакція в місці інфузії (біль, почервоніння)	Астенія	Гарячка	Біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці, кінцівках)

[1]Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

[2]Див. розділ «Особливості застосування».

[3]Див. розділ «Протипоказання».

[4]При застосуванні хінолонів та фторхінолонів повідомляли про дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних реакцій на лікарський засіб, що іноді впливали на кілька систем організму та органи чуття (включаючи такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатія, пов'язана з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, розлади сну та порушення слуху, зору, смаку та нюху) у деяких випадках незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

[5]Випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні), та регургітації/функціональної недостатності будь-якого клапана серця у пацієнтів, які приймали фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

[6]Див. розділ «Передозування».

[7]Реакції з боку шкіри та слизової оболонки можуть іноді виникати навіть після введення першої дози препарату.

До інших побічних реакцій, пов’язаних із застосуванням фторхінолонів, належать напади порфірії у хворих на порфірію.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення користі і ризиків, пов’язаних із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти галузі охорони здоров’я повинні надавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності після перфорації гумової пробки: негайне використання (протягом 3 годин).

З мікробіологічної точки зору, розчин для інфузій слід використати негайно. Якщо використання відкладається, відповідальність за порушення умов використання та зберігання покладається на споживача.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Протягом введення розчин не потребує захисту від дії світла.

Несумісність.

Лікарський засіб не слід змішувати з інфузійними розчинами та ін’єкціями, що мають при pH 3-4 фізичну та хімічну нестабільність (такими як бікарбонат натрію, пеніцилін, гепарин).

Не слід змішувати препарат з іншими лікарськими засобами в одній ємності, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

по 100 мл розчину у флаконі; по 1, 5 або 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.