

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛЕВОМАК В/В
(LEVOMAK I.V.)

Склад:

діюча речовина: levofloxacin;

1 мл розчину містить левофлоксацину гемігідрату 5 мг еквівалентно левофлоксацину 5 мг;

допоміжні речовини: декстроза безводна, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для внутрішньовенних інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТС J01M A12.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- 1) пневмонія;
- 2) ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит;
- 3) інфекції шкіри та м'яких тканин;
- 4) хронічний бактеріальний простатит.

Противоказання.

Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату. Епілепсія. Ушкодження сухожилля, пов'язане з прийомом фторхінолонів. Період вагітності і годування груддю. Дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Розчин левофлоксацину необхідно вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії 1 - 2 рази на день. Доза залежить від виду і тяжкості інфекції та від чутливості збудника. Звичайно після декількох днів лікування, якщо стан пацієнта дозволяє, можна перевести хворого з початкового внутрішньовенного введення на пероральне приймання (таблетки левофлоксацину 250 мг або 500 мг). Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби і має становити не більше 14 днів. Введення препарату необхідно продовжувати не менш ніж 48 - 72 годин після зникнення клінічних ознак інфекції. Левофлоксацин, розчин для інфузій, призначений тільки для повільного внутрішньовенного введення, його застосовують 1 - 2 рази на день. Тривалість введення повинна бути не менше 30 хв для дози 250 мг або не менше 60 хв для дози 500 мг.

Дозування у пацієнтів з нормальною функцією нирок (тобто $CL_{CR} > 50$ мл/хв)

Показання	Добова дозова схема (з урахуванням маси тіла хворого)
Негоспітальна пневмонія	500 мг 1 - 2 рази на день, 7 - 14 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит	250 ¹ мг 1 раз на день, 7 - 10 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на день, 7 - 10 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин	500 мг 2 рази на день, 7 - 14 днів

¹ У разі тяжкої інфекції слід розглянути можливість підвищення дози.

Дозування у пацієнтів з порушеною функцією нирок (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв)

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
	перша доза: 250 мг, наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг, наступні: 250 мг/24 год	перша доза: 500 мг, наступні: 250 мг/12 год
50 - 20 мл/хв.	перша доза: 250 мг, наступні: 125 мг/48 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/12 год
19 - 10 мл/хв.	перша доза: 250 мг, наступні: 125 мг/48 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/12 год
10 мл/хв (у тому числі при гемодіалізі та ХАПД ¹)	перша доза: 250 мг, наступні: 125 мг/48 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг, наступні: 125 мг/24 год

¹ Додаткових доз після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу не потрібно.

Для пацієнтів із порушеною функцією печінки коригування дози препарату не потрібно, оскільки левофлоксацин метаболізується печінкою у незначній мірі та екскретується, в основному, нирками. Для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок коригування дози препарату не потрібно. При послідовних інфузіях препарату та інших лікарських засобів не можна вводити їх в одну вену. Після розкриття флакона залишки препарату слід утилізувати.

Побічні реакції.

Алергічні реакції: іноді – свербіж, висипи; рідко – кропив'янка, бронхоспазм/задишка; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія, анафілактичний шок, фотосенсибілізація; в поодиноких випадках – тяжкі бульозні висипи, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексудативна мультиформна еритема.

Такі реакції іноді можуть спостерігатися навіть після першої дози протягом кількох хвилин або годин після застосування.

З боку травного тракту, метаболізм: часто – нудота, діарея; іноді – анорексія, блювання, абдомінальний біль, диспепсія; рідко – діарея з домішками крові, що в поодиноких випадках може вказувати на ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт; дуже рідко – гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет.

З боку центральної нервової системи: іноді – головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, безсоння; рідко – парестезія, тремор, сплутаність свідомості, судоми, тривожність, депресія, психотичні реакції, ажитація; дуже рідко – гіпостезія, зорові та слухові розлади, порушення смаку та сприйняття запахів, галюцинації, схильність до суїциду.

З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія, артеріальна гіпотензія; дуже рідко – анафілактичний шок; у поодиноких випадках – пролонгація QT-інтервалу.

З боку кістково-м'язової системи: рідко – артралгія, міалгія, пошкодження сухожилля, включаючи тендиніт (наприклад, ахілове сухожилля); дуже рідко – розрив сухожилля (наприклад, ахілового, цей небажаний ефект може спостерігатися в межах 48 годин від початку лікування); двобічна м'язова слабкість, особливо небезпечна для пацієнтів зі зляканою міастенією; в поодиноких випадках – рабдоміоліз.

З боку печінки, нирок: часто – підвищення рівня печінкових ферментів (наприклад, АЛТ/АСТ); нечасто – підвищення білірубіну, підвищення рівня креатиніну в сироватці; дуже рідко – реакції з боку печінки, такі як гепатит; гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту).

З боку системи крові: іноді – еозинофілія, лейкопенія; рідко – нейтропенія, тромбоцитопенія; дуже рідко – агранулоцитоз; у поодиноких випадках – гемолітична анемія, панцитопенія.

Інші: часто – біль, почервоніння у місці введення та флебіт; іноді – астенія, кандидоз, надмірне розмноження інших резистентних мікроорганізмів; дуже рідко – алергічний пневмоніт, пропасниця.

Іншими небажаними ефектами, які асоціювалися із введенням фторхінолонів, можуть бути екстрапірамідні симптоми та інші розлади м'язової системи, алергічний васкуліт, напади порфірії в пацієнтів із порфірією.

Передозування.

Симптоми: сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, пролонгація інтервалу QT.

Лікування: симптоматичне і підтримуюче. Варто передбачити моніторинг ЕКГ, оскільки можливе виникнення пролонгації інтервалу QT. Левофлоксацин не видаляється ні шляхом гемодіалізу, ні шляхом перитонеального діалізу; специфічного антидоту не існує.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через відсутність досліджень і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, препарат не можна призначати у період вагітності та годування груддю. Якщо під час лікування препаратом настала вагітність, про це слід повідомити лікарю.

Діти.

Дітям віком до 18 років не можна застосовувати препарат, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Особливості застосування.

При нозокоміальних інфекціях, спричинених *Ps. Aeruginosa*, та при тяжких випадках пневмококової пневмонії може знадобитися комбінована терапія.

У поодиноких випадках у пацієнтів може виникати тендиніт. Найчастіше тендиніт вражає ахілове сухожилля та може призводити до розриву сухожилля. Ризик тендиніту та розриву сухожилля підвищується у людей літнього віку та в пацієнтів, які приймають кортикостероїди. Тому необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, які застосовують левофлоксацин. Пацієнти з симптомами тендиніту перед початком лікування повинні проконсультуватися з лікарем. Якщо підозрюється тендиніт, лікування препаратом слід негайно припинити та почати відповідне лікування ураженого сухожилля (наприклад, шляхом іммобілізації).

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або з домішками крові під час або після лікування препаратом може свідчити про хворобу, асоційовану з *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо підозрюється псевдомембранозний коліт, терапію препаратом слід негайно відмінити та без зволікання розпочати симптоматичне та специфічне лікування (наприклад, ванкоміцином). У цій клінічній ситуації протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику.

Левомак протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі та, як і інші хінолони, повинен застосовуватися з обережністю пацієнтами, схильними до судом, наприклад, із вже існуючими ураженнями центральної нервової системи.

Однчасне лікування фенбуфеном та подібними нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) або препаратами, які знижують церебральний судомний поріг, такими як теофілін, також вимагає обережності.

Пацієнти з латентною або розвинутою недостатністю активності глюкозо-6-фосфат дегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій, якщо їх лікують хінолоновими антибактеріальними препаратами. Тому левофлоксацин у них слід застосовувати з обережністю.

Хоча фотосенсибілізація при застосуванні левофлоксацину зустрічається дуже рідко, пацієнтам рекомендується уникати УФ-опромінення з метою запобігання фотосенсибілізації. У випадку розвитку психотичних реакцій при прийомі хінолонів, у тому числі левофлоксацину, препарат слід відмінити та вдатися до відповідних заходів. З обережністю призначають Левомак пацієнтам із психічними порушеннями або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

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

У деяких пацієнтів препарат може спричинити головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, безсоння, порушення зору, сплутаність свідомості, тому слід утримуватися від керування автотранспортом і роботи зі складними механізмами, що вимагають підвищеної уваги й швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Теофілін, фенбуфен або подібні НПЗЗ: левофлоксацин не виявив будь-яких фармакокінетичних взаємодій з теофіліном в одному клінічному дослідженні. Помітне зниження церебрального судомного порогу може спостерігатися при застосуванні хінолонів одночасно з теофіліном, НПЗЗ або іншими препаратами, які знижують судомний поріг.

Пробенецид і циметидин – виявляють статистично достовірний вплив на елімінацію левофлоксацину; нирковий кліренс левофлоксацину знижувався циметидином (24 %) і пробенецидом (34 %). З обережністю слід застосовувати левофлоксацин одночасно з препаратами, які впливають на секрецію ниркових каналців (пробенецид і циметидин), особливо пацієнтам із порушеною функцією нирок.

Циклоспорин: період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 %, коли він вводиться одночасно з левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К: внаслідок можливого виникнення кровотечі у пацієнтів, які приймають левофлоксацин у комбінації з будь-яким антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), показники коагуляційних тестів повинні контролюватися, якщо ці препарати застосовуються одночасно.

Фармакокінетика левофлоксацину не змінювалася при сумісному введенні разом із такими препаратами: кальцію карбонатом, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином, варфарином.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Левомак – антибіотик широкого спектра дії з групи хінолонів, що містить активну речовину – левофлоксацин. Левофлоксацин, як і інші фторовані хінолони, блокує бактеріальну ДНК-гіразу, внаслідок чого порушує функцію ДНК бактерій. Левомак активний відносно грампозитивних та грамотригативних патогенних мікроорганізмів, включаючи штами, резистентні до пеніцилінів, цефалоспоринових та/або аміноглікозидів. Розвиток резистентності може значно впливати на чутливість до препарату саме місцевих штамів, таким чином, при призначенні препарату бажано враховувати цю інформацію, особливо у випадку лікування тяжких інфекцій. Левофлоксацин має широкий спектр дії щодо мікроорганізмів як в умовах *in vitro*, так і *in vivo*: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Viridans group streptococci*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri et stuartii*, *Serratia marcescens*, *Clostridium perfringens*.

Подібно до інших фторхінолонів, левофлоксацин неактивний щодо спірохет.

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

Всмоктування. При застосуванні внутрішньо левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. Пік концентрації його в плазмі, який спостерігається через 1 годину після прийому. Абсолютна біодоступність – майже 100 %. Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці в діапазоні 50 - 600 мг. Прийом їжі дещо впливає на всмоктування препарату.

Розподіл. Приблизно 30 - 40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки. Кумуляційний ефект левофлоксацину при дозуванні 500 мг 1 раз на добу не має клінічного значення. Існує незначна, але передбачувана його кумуляція при дозуванні 500 мг 2 рази на добу. Стабільні показники розподілу досягаються протягом 3 діб.

Розподіл в тканинах та рідинах організму. Розподіл у слизовій бронхів і секреті бронхіального епітелію. Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій бронхів та секреті бронхіального епітелію при дозі вище 500 мг *per os* становила 8,3 та 10,8 мг/мл відповідно.

Розподіл у тканині легень. Максимальна концентрація левофлоксацину в тканині легень при дозі понад 500 мг *per os* становила приблизно 11,3 мг/мл та досягалась протягом 4 - 6 годин після введення. Концентрація в легенях постійно перевищувала таку в плазмі.

Розподіл у рідині пухирів. Максимальна концентрація левофлоксацину в рідині пухирів після прийому 500 мг 1 - 2 рази на добу становила 6,7 мг/мл відповідно.

Розподіл у спинномозковій рідині. Левофлоксацин погано потрапляє у спинномозкову рідину.

Розподіл у тканині простати. Після перорального прийому 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати становили 8,7 мг/г, 8,2 мг/г та 2 мг/г відповідно через 2, 6 та 24 години; середнє співвідношення концентрації в простаті/плазмі – 1,84.

Концентрація в сечі. Середня концентрація левофлоксацину протягом 8 - 12 годин після одноразової дози 150 мг, 300 мг або 500 мг *per os* становила 44 мг/мл, 91 мг/мл та 200 мг/мл відповідно.

Метаболізм. Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею.

Виведення. Після застосування внутрішньо левофлоксацин виводиться з плазми відносно повільно (період напіввиведення становить 6 - 8 годин). Виведення здійснюється, в основному, нирками (понад 85 % введеної дози).

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтого кольору.

Несумісність.

Левофлоксацин не можна змішувати з гепарином або розчинами, що мають лужну реакцію (наприклад, з розчином натрію бікарбонату).

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 500 мг/100 мл розчину у флаконах № 1, у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження.

304-310, Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai – 400059, India.