

Регистрационный номер: ЛСР-009887/09

Торговое наименование: Левофлоксабол®

Международное непатентованное или группировочное наименование:

левофлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав:

состав на 1 флакон (бутылку):

активное вещество:

левофлоксацин (в пересчете на 100% вещество) 500 мг

вспомогательные вещества:

натрия хлорид 900 мг

динатрия эдетат 5 мг

кислота хлористоводородная концентрированная до pH 4,8

вода для инъекций до 100 мл

Описание: прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство – фторхинолон

Код АТХ: [J01MA12]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левофлоксацин – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина.

Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток.

Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Чувствительные микроорганизмы (МПК ≤ 2 мг/мл; зона ингибирования ≥ 17 мм):

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus coagulase-negative methi-S(I)* (коагулазонегативные, метициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные), *Staphylococcus aureus methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus spp. CNS* (коагулазонегативные), *Streptococci* группы C и G, *Staphylococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae peni I/S/R* (пенициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные/-резистентные), *Streptococcus pyogenes*, *Viridans streptococci peni-S/R* (пенициллин-чувствительные/-резистентные).

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter spp.* (в том числе *Acinetobacter baumannii*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter spp.*

(в том числе *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae ampi-S/R* (ампициллин-чувствительные/-резистентные), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella spp.* (в том числе *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis β^+/β^-* (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae non PPNG/PPNG* (непродуцирующие и продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.* (в том числе *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.* (в том числе *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*), *Pseudomonas spp.* (в том числе *Pseudomonas aeruginosa*; госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, могут потребовать комбинированного лечения), *Salmonella spp.*, *Serratia spp.* (в том числе *Serratia marcescens*).

- Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Veillonella spp.*

- Другие микроорганизмы: *Bartonella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella spp.* (в том числе *Legionella pneumophila*),

Mycobacterium spp. (в том числе *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*), *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* spp., *Ureaplasma urealyticum*.

Умеренно чувствительные микроорганизмы (МПК=4 мг/л; зона ингибирования 16-14 мм):

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* methi-R (метициллин-резистентные), *Staphylococcus haemolyticus* methi-R (метициллин-резистентные).
- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campilobacter jejuni/coli*.
- Анаэробные микроорганизмы: *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.

Резистентные к левофлоксацину микроорганизмы (МПК ≥ 8 мг/л; зона ингибирования ≤ 13 мм):

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* methi-R (метициллин-резистентные), *Staphylococcus coagulase-negative* methi-R (коагулазонегативные метициллин-резистентные).
- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans*.
- Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron*.
- Другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium*.

Резистентность

Резистентность к левофлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутаций генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности, такие как механизм влияния на пенетрационные барьеры микробной клетки (механизм, характерный для *Pseudomonas aeruginosa*) и механизм эффлюкса (активного выведения противомикробного средства из микробной клетки), могут также уменьшать чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину.

В связи с особенностями механизма действия левофлоксацина обычно не наблюдается перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими противомикробными средствами.

Клиническая эффективность (эффективность в клинических исследованиях при лечении инфекций, вызываемых перечисленными ниже микроорганизмами):

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.
- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.
- Другие: *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Фармакокинетика

Абсорбция

После внутривенной (в/в) 60-минутной инфузии левофлоксацина в дозе 500 мг здоровым добровольцам максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) составляла в среднем 6,2 мкг/мл.

Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левофлоксацина в плазме крови при введении 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 часов.

На 10 день в/в введения левофлоксацина 500 мг 1 раз в сутки $C_{\max}$ в плазме крови составляла $6,4 \pm 0,8$ мкг/мл, а минимальная концентрация левофлоксацина ($C_{\min}$) (концентрация перед введением очередной дозы) в плазме крови составляла $0,6 \pm 0,2$ мкг/мл.

На 10 день в/в введения левофлоксацина 500 мг 2 раза в сутки $C_{\max}$ в плазме крови составляла $7,9 \pm 1,1$ мкг/мл, а $C_{\min}$ составляла $2,3 \pm 0,5$ мкг/мл.

Распределение

Связь с белками сыворотки крови составляет 30-40 %. Объем распределения препарата левофлоксацина в среднем составляет 100 мл после однократного и многократного внутривенного введения 500 мг, что указывает на хорошее проникновение левофлоксацина в органы и ткани организма человека.

Левофлоксацин хорошо проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги с коэффициентами пенетрации

в слизистую оболочку бронхов и жидкость эпителиальной выстилки, по сравнению с концентрацией в плазме крови, составляющими 1,1-1,8 и 0,8-3, соответственно.

Левифлоксацин хорошо проникает в легочную ткань с коэффициентами пенетрации 2-5, по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Левифлоксацин хорошо проникает в альвеолярную жидкость с коэффициентом пенетрации 1, по сравнению с концентрациями в плазме крови. При введении левифлоксацина по 500 мг 1 или 2 раза в сутки в течение 3-х дней максимальные концентрации левифлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 часа после введения и составляли 4,0 и 6,7 мкг/мл, соответственно.

Левифлоксацин хорошо проникает в кортикальную и губчатую костную ткань, как в проксимальных, так и в дистальных отделах бедренной кости с коэффициентом пенетрации (костная ткань/плазма крови) 0,1-3.

Левифлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Левифлоксацин хорошо проникает в ткань предстательной железы (среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляло 1,84).

В моче создаются высокие концентрации левифлоксацина, в несколько раз превышающие концентрации левифлоксацина в плазме крови.

Метаболизм

Левифлоксацин метаболизируется в незначительной степени (5 % принятой дозы). Его метаболитами являются диметиллевифлоксацин и N-оксид левифлоксацин, которые выводятся почками. Левифлоксацин является стереохимически стабильным и не подвергается хиральным превращениям.

Выведение

После в/в введения левифлоксацин относительно медленно выводится из плазмы крови (период полувыведения 6-8 часов). Выведение, преимущественно, через почки (более 85 % принятой дозы). Общий клиренс левифлоксацина после однократного введения 500 мг составляет $175 \pm 29,2$ мл/мин.

Отсутствуют существенные различия в фармакокинетике левифлоксацина, при его в/в введении и приеме внутрь, что подтверждает, что прием внутрь и внутривенный путь введения являются взаимозаменяемыми.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов:

Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается. Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов, за исключением различий фармакокинетики, связанных с различиями в клиренсе креатинина (КК).

При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс уменьшаются, а период полувыведения увеличивается.

Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- неосложненный цистит;
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.

При применении левофлоксацина следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к левофлоксацину и/или другим хинолонам, а также к вспомогательным веществам препарата; эпилепсия; поражения сухожилий при применении фторхинолонов в анамнезе; псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis) (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»); детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста); беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста у плода); период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у ребенка).

С осторожностью

- У пациентов, предрасположенных к развитию судорог [у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациентов, одновременно принимающих препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин] (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск гемолитических реакций при лечении хинолонами).
- У пациентов с нарушением функции почек (требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования, см. раздел «Способ применения и дозы»).
- У пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; у пациентов женского пола, у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипوماгнемией); с синдромом врождённого удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. разделы «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические препараты (например, глибенкламид) или препараты инсулина (возрастает риск развития гипогликемии).
- У пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск развития аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина).
- У пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов пожилого возраста, у пациентов после трансплантации, а также при сопутствующем применении глюкокортикостероидов (повышенный риск развития тендинитов и разрыва сухожилий) (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат во время беременности противопоказан. На период лечения грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания. Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом рекомендуется продолжать в течение не менее 48-78 часов после нормализации температуры тела или достоверной эрадикации возбудителя.

Лечение препаратом Левофлоксабол® нельзя прерывать или досрочно прекращать без указания врача.

В зависимости от состояния пациента через несколько дней лечения можно перейти от в/в инфузионного введения на прием той же дозы левофлоксацина в таблетках (в связи с тем, что биодоступность левофлоксацина при приеме таблеток составляет 99-100 %) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Если случайно пропущено введение препарата, то надо, как можно скорее, ввести пропущенную дозу и далее продолжать вводить левофлоксацин согласно рекомендованному режиму дозирования.

Рекомендуемые режимы дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной функцией почек (КК > 50 мл/мин):

Показания	Разовая доза	Кратность	Суточная доза	Продолжительность
Внебольничная пневмония	500 мг	1-2 раза/сутки	500-1000 мг	7-14 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг	1 раз/сутки	500 мг	7-14 дней
Пиелонефрит	500 мг	1 раз/сутки	500 мг	7-10 дней
Неосложненный цистит	250 мг	1 раз/сутки	250 мг	3 дня
Хронический бактериальный	500 мг	1 раз/сутки	500 мг	28 дней

простатит				
Инфекции кожных покровов и мягких тканей	500 мг	1-2 раза/сутки	500-1000 мг	7-14 дней
Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза	500 мг	1-2 раза/сутки	500-1000 мг	до 3 месяцев
Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения	500 мг	1 раз/сутки	500 мг	до 8 недель

Режим дозирования у больных с нарушением функции почек ($КК \leq 50$ мл/мин):

Левوفлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек требуется снижать дозу препарата (см. таблицу ниже).

КК	Режим дозирования препарата Левовфлоксабол®		
	Рекомендуемая доза при $КК > 50$ мл/мин: по 250 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при $КК > 50$ мл/мин: 500 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при $КК > 50$ мл/мин 500 мг/12 ч
50-20 мл/мин	первая доза 250 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза 500 мг, затем по 250 мг/24 ч	первая доза 500 мг, затем по 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	первая доза 250 мг, затем по 125 мг/48 ч	первая доза 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза: 500 мг, затем по 125 мг/12 ч
<10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД) ¹	первая доза 250 мг, затем по 125 мг/48 ч	первая доза 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза 500 мг, затем по 125 мг/24 ч

¹ = после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введение дополнительных доз.

Пациентам с нарушениями функции печени не требуется коррекции режима дозирования, поскольку левовфлоксацин лишь незначительно метаболизируется в печени.

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования, за исключением случаев снижения КК до 50 мл/мин и ниже.

Способ применения

Инфузионный раствор препарата вводят один или два раза в сутки.

Инфузионный раствор вводят *медленно* внутривенно капельно.

Продолжительность инфузии 1 флакона раствора препарата (100 мл с 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 минут, в случае введения половины флакона (50 мл с 250 мг левофлоксацина) – не менее 30 минут (см. раздел «Особые указания»).

Инфузионный раствор препарата совместим со следующими инфузионными растворами: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, 2,5 % раствор Рингера с декстрозой, комбинированные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

Инфузионный раствор препарата нельзя смешивать с гепарином или растворами, имеющими щелочную реакцию (например, с раствором бикарбоната натрия).

Побочное действие

Для оценки частоты побочных реакций используют следующие критерии: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$) (включая отдельные сообщения); *частота неизвестна* – по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным.

Нарушения со стороны сердца

редко: синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения;

частота неизвестна: удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца.

Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы

нечасто: лейкопения, эозинофилия;

редко: нейтропения, тромбоцитопения;

частота неизвестна: панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль, головокружение;

нечасто: сонливость, тремор, дисгевзия;

редко: парестезия, судороги;

частота неизвестна: периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, потеря вкусовых ощущений, паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая потерю обоняния, обморок, повышение внутричерепного давления (доброкачественная внутричерепная гипертензия, псевдоопухоль мозга).

Нарушения со стороны органов зрения

редко: нарушения зрения, такие как расплывчивость видимого изображения;

частота неизвестна: преходящая потеря зрения, увеит.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения

нечасто: вертиго;

редко: звон в ушах;

частота неизвестна: снижение слуха, потеря слуха.

Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: одышка;

частота неизвестна: бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: диарея, тошнота, рвота;

нечасто: боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор;

частота неизвестна: геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит, панкреатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы

нечасто: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;

редко: острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз;

частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации, лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после введения первой дозы препарата.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани
нечасто: артралгия, миалгия;

редко: поражение сухожилий, включая тенденит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis);

частота неизвестна: рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия). Этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 часов после начала лечения и может носить двухсторонний характер, разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

нечасто: анорексия;

редко: гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом (возможные признаки – «волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь);

частота неизвестна: гипергликемия, гипогликемическая кома.

Инфекционные и паразитарные заболевания

нечасто: грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны сосудов

часто: флебит;

редко: снижение артериального давления.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: реакция в месте введения (болезненность, гиперемия кожи);

нечасто: астения;

редко: пирексия;

частота неизвестна: боль (включая боль в спине, груди, конечностях).

Нарушение со стороны иммунной системы

редко: ангионевротический отек;

частота неизвестна: анафилактический шок, анафилактоидный шок.

Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться даже после введения первой дозы препарата.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: повышение активности «печеночных» ферментов в крови (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ);

нечасто: повышение концентрации билирубина в крови;

частота неизвестна: тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом), гепатит, желтуха.

Нарушения психики

часто: бессонница;

нечасто: чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания;

редко: психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, агитация, нарушение сна, ночные кошмары;

частота неизвестна: нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки.

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем хинолонам

очень редко: приступы порфирии (очень редкой болезни обмена веществ) у пациентов с порфирией.

Передозировка

Симптомы: исходя из данных, полученных в токсикологических исследованиях на животных, важнейшими ожидаемыми симптомами острой передозировки препарата являются симптомы со стороны нервной системы (нарушения сознания, включая спутанность сознания, головокружение и судороги).

При постмаркетинговом применении препарата при передозировке наблюдались эффекты со стороны центральной нервной системы, включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор.

Возможно развитие тошноты и эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В клинико-фармакологических исследованиях было показано удлинение интервала QT.

Лечение: в случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая ЭКГ-мониторирование. Лечение симптоматическое. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности. С теофиллином, фенбуфеном или подобными лекарственными средствами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающими порог судорожной готовности головного мозга.

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено. Однако при одновременном применении хинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов и других препаратов, снижающих порог судорожной готовности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной готовности головного мозга.

Концентрация левофлоксацина при одновременном приеме фенбуфена повышается только на 13 %.

С непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина K)

У пациентов, принимавших левофлоксацин в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или развитие кровотечения, в том числе и тяжелого. При одновременном применении не прямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.

С пробенецидом и циметидином

При одновременном применении с препаратами, нарушающими почечную канальцевую секрецию (пробенецид и циметидин), выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется (с циметидином – на 24 % и пробенецидом – на 34 %).

Маловероятно, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек.

С циклоспорином

Левифлоксацин увеличивает период полувыведения циклоспорина на 33 %. Так как это увеличение является клинически незначительным, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левифлоксацином не требуется.

С глюкокортикостероидами

Одновременный прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT

Левифлоксацин, как и другие фторхинолоны, должен применяться с осторожностью у пациентов, применяющих препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Прочие

При одновременном применении с кальция карбонатом, дигоксином, глибенкамидом, ранитидином и варфарином фармакокинетика левифлоксацина не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.

Особые указания

Госпитальные инфекции, вызванные синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), могут потребовать комбинированного лечения.

Риск развития резистентности

Распространенность приобретенной резистентности высеваемых штаммов микроорганизмов может изменяться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим требуется информация о резистентности к препарату в конкретной стране. Для терапии тяжелых инфекций или при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левифлоксацину.

Метициллин-резистентный золотистый стафилококк

Имеется высокая вероятность того, что метициллин-резистентный золотистый стафилококк будет резистентным к фторхинолонам, включая левифлоксацин.

Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метициллин-резистентным золотистым стафилококком, в случае если лабораторные анализы не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левофлоксацину.

Потеря трудоспособности (инвалидизация) и потенциальные необратимые серьезные побочные реакции, обусловленные применением фторхинолонов

Применение фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, было связано с потерей трудоспособности и развитием необратимых серьезных побочных реакций со стороны различных систем организма, которые могут развиваться одновременно у одного и того же пациента. Побочные реакции, вызванные фторхинолонами, включают тендиниты, разрыв сухожилий, артралгию, миалгию, периферическую нейропатию, а также побочные эффекты со стороны нервной системы (галлюцинации, тревога, депрессия, бессонница, головные боли и спутанность сознания). Данные реакции могут развиваться в период от нескольких часов до нескольких недель после начала терапии левофлоксацином. Развитие этих побочных реакций отмечалось у пациентов любого возраста или без наличия предшествующих факторов риска. При возникновении первых признаков или симптомов любых серьезных побочных реакций следует немедленно прекратить применение левофлоксацина. Следует избегать применения фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, у пациентов, у которых отмечались любые из этих серьезных побочных реакций.

Продолжительность инфузий

Следует строго придерживаться рекомендуемой продолжительности введения препарата, которая должна составлять не менее 60 мин (для 100 мл инфузионного раствора) или 30 мин (для 50 мл раствора). Опыт применения левофлоксацина показывает, что во время инфузии может наблюдаться усиленное сердцебиение и транзиторное снижение артериального давления. В редких случаях может развиваться сосудистый коллапс. Если во время инфузии наблюдается выраженное снижение артериального давления, то введение препарата немедленно прекращают.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Как и другие хинолоны, левофлоксацин должен с большой осторожностью применяться у пациентов с предрасположенностью к судорогам. К таким

пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями центральной нервной системы, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно принимающие препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга, такие как фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты или другие препараты, снижающие порог судорожной готовности, такие как теофиллин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При развитии судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

Псевдомембранозный колит

Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелой степени, упорная и/или с кровью может быть симптомом псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, тейкопланин или метронидазол внутрь).

Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Тендинит и разрыв сухожилий

При применении хинолонов, включая левофлоксацин, редко наблюдается тендинит, который иногда может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие, и может быть двусторонним. Этот побочный эффект может развиваться в течение 48 ч после начала лечения или через несколько месяцев после завершения терапии фторхинолонами. Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита; у пациентов, принимающих фторхинолоны, риск разрыва сухожилия может повышаться при одновременном применении глюкокортикостероидов. Кроме этого, у пациентов после трансплантации повышен риск развития тендинитов, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении фторхинолонов данной категории пациентам. У пациентов с нарушением функции почек суточную дозу следует скорректировать на основании клиренса креатинина.

Пациентам следует рекомендовать оставаться в покое при появлении первых признаков тендинитов или разрывов сухожилий, и обратиться к лечащему врачу. При подозрении на развитие тендинита или разрывов сухожилия следует

немедленно прекратить лечение препаратом Левофлоксабол[®] и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Реакции гиперчувствительности

Левифлоксацин может вызывать серьезные, потенциально летальные реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок) (см. раздел «Побочное действие»). В случае их развития следует немедленно прекратить введение препарата и срочно обратиться к врачу.

Тяжелые буллезные реакции

При приеме левифлоксацина наблюдались случаи развития тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития каких-либо реакций со стороны кожи или слизистых оболочек пациент должен немедленно информировать об этом врача, который должен принять решение о дальнейшем применении препарата у пациента.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях развития печеночного некроза, включая развитие печеночной недостаточности с летальным исходом при применении левифлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, с сепсисом (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и срочного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд и боли в животе.

Пациенты с нарушениями функции почек

Так как левифлоксацин экскретируется, главным образом, через почки у пациентов с нарушением функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Предотвращение развития реакций фотосенсибилизации

Хотя фотосенсибилизация при применении левофлоксацина развивается очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левофлоксацином подвергаться без особой необходимости сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий).

Суперинфекция

Как и при применении других антибиотиков, применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к усиленному размножению нечувствительных к нему микроорганизмов (бактерий и грибов), что может вызывать изменения микрофлоры, которая в норме присутствует у человека. В результате может развиваться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения обязательно проводить повторную оценку состояния пациента и, в случае развития во время лечения суперинфекции, следует принимать соответствующие меры.

Удлинение интервала QT

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, получающих терапию фторхинолонами, включая левофлоксацин.

При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомagneмией); с синдромом врождённого удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном применении лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, таких как антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики.

Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому следует с осторожностью применять у них фторхинолоны, включая левофлоксацин (см. разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Передозировка» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется предрасположенность к развитию гемолитических реакций при лечении хинолонами, что следует принимать во внимание при лечении левофлоксацином.

Гипо- и гипергликемия (дисгликемия)

Как и при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, получающих одновременно лечение пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или препаратами инсулина. Сообщалось о случаях развития гипогликемической комы. У пациентов с сахарным диабетом требуется мониторинг концентрации глюкозы в крови (см. раздел «Побочное действие»).

Периферическая нейропатия

У пациентов, получающих терапию фторхинолонами, включая левофлоксацин, сообщалось о случаях развития сенсорной и сенсорно-моторной периферической нейропатии, начало которой может быть быстрым. Если у пациента развиваются симптомы нейропатии, применение левофлоксацина должно быть прекращено. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений.

Пациенты должны быть информированы о необходимости сообщать своему лечащему врачу о появлении любых симптомов нейропатии. Фторхинолоны не следует назначать пациентам, имеющим в анамнезе указания на периферическую нейропатию.

Обострение псевдопаралитической миастении (myasthenia gravis)

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, характеризуются блокирующей нервно-мышечное проведение активностью, и могут усиливать мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. В пострегистрационном периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и летальный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациента с

установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел «Побочное действие»).

Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения

Применение левофлоксацина у человека по этому показанию основано на данных по чувствительности к нему *Bacillus anthracis*, полученных в *in vitro* исследованиях и в экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, а также на ограниченных данных применения левофлоксацина у человека. Лечащие врачи должны обращаться к национальным и/или международным документам, которые отражают выработанную общими усилиями точку зрения по лечению сибирской язвы.

Психотические реакции

Психотические реакции, включая суицидальные мысли/попытки, отмечались у пациентов при применении фторхинолонов, включая левофлоксацин (иногда после введения разовой дозы левофлоксацина). При развитии таких реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания (см. раздел «С осторожностью»).

Нарушения зрения

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на лабораторные тесты

У пациентов, получающих терапию левофлоксацином, определение опиатов в моче может приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.

Меры предосторожности при обращении с препаратом

Для предотвращения бактериальной контаминации раствор для инфузии следует использовать немедленно (в течение 3 часов) после прокалывания резиновой пробки флакона. Защиты раствора от света при проведении инфузии не требуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Такие побочные эффекты препарата Левофлоксабол[®], как головокружение или вертиго, сонливость и расстройства зрения (см. раздел «Побочное действие»), могут снижать психомоторные реакции и способность к концентрации внимания. Это может представлять собой определенный риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, при управлении автомобилем, при обслуживании машин и механизмов, при выполнении работ в неустойчивом положении).

Форма выпуска

Раствор для инфузий 5 мг/мл.

По 100 мл препарата во флаконы (бутылки) стеклянные вместимостью 100 мл.

1 флакон (бутылку) с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не замораживать.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «ПФК «Пребенд», Россия

129301, г. Москва, проспект Мира, д.186, корпус 1, пом. 4, ком. 2,2 А

Тел./факс: 8 (495) 765-48-61

Интернет: www.prebend.ru

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «ПФК «Пребэнд», Россия

630096, г. Новосибирск, ул. Дукача, д. 4

Тел.: 8 (383) 363-97-23

Факс: 8 (383) 334-09-82

e-mail: pfk@prebend.ru

Производитель

ООО «ПФК «Пребэнд», Россия

630096, г. Новосибирск, ул. Дукача, д. 4, корпус 2, 3.

✓ Генеральный директор

ООО «ПФК «Пребэнд»



И.А. Комков