МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001478- 290317
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЛЕОБЭГ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Леобэг

Международное непатентованное наименование: левофлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав

пакет 50 мл содержит:

активное вещество: левофлоксацина гемигидрат [в пересчете на левофлоксацин] 250 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 450 мг, вода для инъекций до 50 мл, кислота хлористоводородная до pH 4,8, натрия гидроксид до pH 4,8.

пакет 100 мл содержит:

активное вещество: левофлоксацина гемигидрат [в пересчете на левофлоксацин] 500 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 900 мг, вода для инъекций до 100 мл, кислота хлористоводородная до pH 4,8, натрия гидроксид до pH 4,8.

Описание

Прозрачный раствор от желтого до зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Леобэг – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина. Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток. Левофлоксацин эффективен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях *in vitro* так и *in vivo*.

Антибактериальный спектр чувствительности левофлоксацина представлен ниже:

In vitro:

Чувствительные микроорганизмы (МПК ≤ 2 мг/л; 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 штаммы), *Staphylococcus epidermidis methi-S* (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus spp. CNS* (коагулазонегативные), *Streptococci* группы *C* и *G*, *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae peni-I/S/R* (пенициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные/-резистентные), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus* группы *viridans peni-S/R* (пенициллин-чувствительные/-резистентные).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter baumannii, Acinetobacter spp., Actinobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Enterobacter spp., Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae ampi-S/R (ампициллин-чувствительные/-резистентные), *Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella spp., Moraxella catarrhalis β+/β–*(продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae non PPNG/PPNG* (непродуцирующие и продуцирующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis, Pasteurella canis, Pasteurella dagmatis, Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa (госпитальные инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, могут потребовать комбинированной терапии), Pseudomonas spp., Salmonella spp., Serratia marcescens, Serratia spp.*

Анаэробные микроорганизмы:

Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Veilonella spp.

Другие микроорганизмы:

Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp., Mycobacterium spp., Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Ricketsia spp., Ureaplasma urealyticum.

Левофлоксацин умеренно активен (МПК = 4 мг/л; зона ингибирования 16-14 мм)

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Corynebacterium urealyiticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis methi-R (метициллин-резистентные), *Staphylococcus haemolyticus methi-R* (метициллин-резистентные).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Campylobacter 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* (метициллин-резистентные).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans.*

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron.*

Другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium.*

In vivo:

Клиническая эффективность левофлоксацина подтверждена 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 (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.

Другие:

Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.

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.

Фармакокинетика

После внутривенной (в/в) инфузии в течение 60 минут левофлоксацина в дозе 500 мг здоровым взрослым добровольцам максимальная плазменная концентрация составляла в среднем 6,2 мкг/мл.

Фармакокинетика левофлоксацина имеет линейный характер при диапазоне дозы 50 - 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левофлоксацина в плазме при введении 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 часов.

На 10 день в/в введения левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки максимальная концентрация левофлоксацина в плазме составляла 6,4 ± 0,8 мкг/мл, а минимальная концентрация левофлоксацина (концентрация перед введением очередной дозы) в плазме составляла 0,6 ± 0,2 мкг/мл.

На 10 день в/в введения левофлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в сутки максимальная концентрация левофлоксацина в плазме составляла 7,9 ± 1,1 мкг/мл, а минимальная концентрация левофлоксацина (концентрация перед введением очередной дозы) в плазме составляла 2,3 ± 0,5 мкг/мл.

Распределение

Связь с белками плазмы составляет 30 - 40 %. Объем распределения левофлоксацина в среднем составляет 100 л после одноразового и многократного в/в введения 500 мг, что указывает на хорошее проникновение левофлоксацина в органы и ткани организма человека.

Проникновение в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги

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, составляющими 1,1-1,8 и 0,8-3, соответственно.

Проникновение в легочную ткань

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

Проникновение в альвеолярную жидкость

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

Проникновение в костную ткань

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

Проникновение в спинномозговую жидкость

Левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Проникновение в ткань предстательной железы

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

Концентрации в моче

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

Метаболизм

Левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени (5% принятой дозы). Его метаболитами являются деметиллевофлоксацин и N-оксид левофлоксацин, которые выводятся почками. Левофлоксацин является стереохимическим стабильным и не подвергается хиральным превращениям.

Выведение

После в/в введения левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы (период полувыведения ($T_{1/2}$) 6-8 часов). Выведение преимущественно через почки (более 85% принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного введения 500 мг составляет 175 ± 29,2 мл/мин.

Плазменный профиль концентрации левофлоксацина после в/в введения аналогичен таковому при приеме пероральной формы (таблеток). Поэтому пероральный и в/в пути введения могут считаться взаимозаменяемыми.

Особые группы пациентов

В ходе клинических испытаний не отмечалось различий в фармакокинетике препарата у мужчин и женщин.

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 (ClR) уменьшаются, а $T_{1/2}$ увеличивается.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.

При применении препарата Леобэг следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране (см. раздел *Особые указания*).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам, а также к вспомогательным веществам препарата;
- эпилепсия;
- псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis);
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении фторхинолонами;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста);
- беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода);
- период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста костей у ребёнка).

С осторожностью

- у пациентов, предрасположенных к развитию судорог (у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС); у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга такие как фенбуфен, теофиллин);
- 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);
- у пациентов, с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста, у пациентов женского пола, у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (например, при гипокалиемии, гипомагниемии); с синдромом врожденного удлинении интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме препаратов, удлиняющих интервал QT (антиаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды);
- у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства (например, глибенкламид) или инсулин (возрастает риск развития гипогликемии);
- у пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск возникновения аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина);
- у пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Леобэг противопоказан для применения у беременных и в период грудного вскармливания, поскольку существует риск поражения хрящевой ткани у плода и ребенка.

Способ применения и дозы

Раствор для инфузий препарата Леобэг вводят медленно в виде внутривенной инфузии один или два раза в день.

Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

Длительность терапии зависит от типа заболевания. Во всех случаях лечение рекомендуется продолжать от 48 до 72 ч после исчезновения симптомов заболевания. Лечение препаратом нельзя прерывать самостоятельно без указания врача.

В зависимости от состояния пациента через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного инфузионного введения на прием той же дозы препарата в таблетках (учитывая то, что биодоступность левофлоксацина при приеме препарата внутрь в таблетках равна 99-100%).

В случае пропуска введения препарата Леобэг необходимо как можно скорее ввести очередную дозу и далее продолжать терапию препаратом согласно рекомендованному режиму его дозирования.

Рекомендуемая доза препарата для взрослых с нормальной функцией почек (КК > 50 мл/мин):

При внебольничной пневмонии – по 500 мг 1 или 2 раза в день в течение 7-14 дней.

При осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит – по 500 мг 1 раз в день (при тяжелых инфекциях возможно увеличение дозы) в течение 7-14 дней.

При пиелонефрите – по 500 мг 1 раз в день в течение 7-10 дней.

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей – по 250 мг 1 раз в день в течение 3-х дней.

При хроническом бактериальном простатите – по 500 мг 1 раз в день в течение 28 дней.

При инфекциях кожных покровов и мягких тканей – по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки (соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина) – 7 – 14 дней.

При комплексном лечении лекарственно-устойчивых форм туберкулеза – по 500 мг 1-2 раза в день до 3-х месяцев.

При профилактике и лечении сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения – по 500 мг левофлоксацина 1 раз в день до 8 недель.

Для пациентов с нарушениями функции почек (КК ≤ 50 мл/мин):

КК, мл/мин	**Режим дозирования**		
	250 мг/24 ч, первая доза: 250 мг	500 мг / 24 ч, первая доза: 500 мг	500 мг/12 ч, первая доза 500 мг
50-20	затем: 125 мг/24 ч	затем: 250 мг/24 ч	затем: 250 мг/12 ч
19-10	затем: 125 мг/48 ч	затем: 125 мг/24 ч	затем: 125 мг/12 ч
< 10 (включая гемодиализ и ПАПД)*	затем: 125 мг/48 ч	затем: 125 мг/24 ч	затем: 125 мг/24 ч

*После гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введение дополнительных доз.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушении функции печени не требуется специального подбора доз, поскольку левофлоксацин лишь в незначительной степени метаболизируется в печени и выводится преимущественно почками.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекция режима дозирования для пожилых пациентов с нормальной функцией почек (смотри раздел *Особые указания*).

Дети и подростки

Препарат Леобэг противопоказан детям и подросткам младше 18 лет (смотри раздел *Противопоказания*).

Способ применения

Инфузионный раствор препарата Леобэг вводят в/в медленно капельно. Продолжительность инфузии должна быть не менее 30 минут для раствора, содержащего 250 мг левофлоксацина, и не менее 60 минут для раствора, содержащего 500 мг левофлоксацина. В зависимости от состояния пациента через несколько дней лечения можно перейти от в/в капельного введения к приему той же дозы препарата в форме, предназначенной для приема внутрь.

Инфузионный раствор препарата Леобэг 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).

Раствор препарата Леобэг нельзя смешивать с гепарином или растворами, обладающими щелочной реакцией (например, с раствором бикарбоната натрия). Препарат не следует смешивать с другими препаратами, кроме рекомендованных растворителей.

1. Проведите визуальный осмотр раствора перед введением. Раствор можно использовать только в том случае, если он прозрачный от желтого до зеленовато-желтого цвета без видимых частиц.
2. Возьмитесь за верхнюю часть соединительной трубки.
3. Отломайте защитный наконечник от соединительной трубки.
4. Вставьте иглу инфузионной системы в соединительную трубку пакета вкручивающими движениями.
5. Повесьте пакет за отверстие на штатив.

Во время инфузии не требуется защита раствора от света.

Раствор рекомендуется использовать сразу после вскрытия упаковки, неиспользованный раствор уничтожают.

Побочные эффекты

Частота проявления побочных реакций распределяется следующим образом:

очень часто (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100, <1/10), *нечасто* (≥ 1/1000, <1/100), *редко* (≥ 1/10000, <1/1000), *очень редко* (<1/10000) (включая отдельные сообщения), *частота неизвестна* (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Нарушения со стороны сердца

Редко – синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.

Частота неизвестна – удлинение интервала QT (смотри раздел *Особые указания, Передозировка*); желудочковая тахикардия, желудочковые нарушения ритма и желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто – лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови), эозинофилия (увеличение количества эозинофилов в периферической крови).

Редко – нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови), тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови).

Частота неизвестна – панцитопения (уменьшение количества всех форменных элементов в периферической крови), агранулоцитоз (отсутствие или резкое уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови), гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головная боль, головокружение.

Нечасто – сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса).

Редко – судороги, парестезия.

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, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко – нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения.

Частота неизвестна – преходящая потеря зрения, увеит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто – вертиго (чувство отклонения или кружения или собственного тела или окружающих предметов).

Редко – звон в ушах.

Частота неизвестна – снижение слуха, потеря слуха

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто – одышка.

Частота неизвестна – бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто – диарея, рвота, тошнота.

Нечасто – боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор.

Частота неизвестна – геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может указывать на развитие энтероколита, включая псевдомембранозный колит; панкреатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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 Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению), лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда возникать после первой дозы препарата.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто – артралгия, миалгия.

Редко – поражение сухожилий (смотри раздел *Особые указания*), включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может быть особенно опасна для пациентов с псевдопаралитической миастенией gravis.

Частота неизвестна – рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахилова сухожилия). Данный побочный эффект может развиться в течение 48 часов после начала терапии и может отмечаться билатерально, разрыв связок, разрыв мышц, артрит

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто – анорексия.

Редко – гипогликемия, особенно у пациентов, страдающих сахарным диабетом (возможные признаки гипогликемии: повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь, нервозность) (смотри раздел *Особые указания*).

Частота неизвестна – гипергликемия, гипогликемическая кома.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто – грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны сосудов

Часто – флебит в месте введения.

Редко – снижение артериального давления.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко – ангионевротический отек.

Частота неизвестна – анафилактический шок, анафилактоидный шок (см. раздел «Особые указания»). Могут возникать после первого введения препарата

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто – повышение активности «печеночных» ферментов в крови (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Нечасто – повышение концентрации билирубина в крови.

Частота неизвестна – желтуха и тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности с летальным исходом, преимущественно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (смотри раздел *Особые указания*); гепатит.

Нарушения психики

Часто – бессонница.

Нечасто – чувство беспокойства, спутанность сознания, тревога.

Редко – психотические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация, нарушения сна, ночные кошмары.

Частота неизвестна – психотические реакции, связанные с попытками причинения вреда собственному здоровью (смотри раздел *Особые указания*), включая суицидальные мысли или суицидальные попытки.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто – реакции в месте введения (болезненность, гиперемия кожи)

Нечасто – астения.

Редко – пирексия (повышение температуры тела).

Частота неизвестна – боль (включая боль в спине, груди, конечностях).

Прочие побочные эффекты, которые могут быть связаны с приемом фторхинолонов: приступы порфирии у пациентов с порфирией.

Передозировка

Ожидаемые *симптомы* острой передозировки препарата Леобэг проявляются на уровне центральной нервной системы (спутанность сознания, головокружение, нарушение сознания и приступы судорог по типу эпиприпадков). В пострегистрационный период применения левофлоксацина также отмечались эффекты со стороны нервной системы , включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор.

Возможно развитие тошноты и возникновение эрозий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Со стороны сердечно-сосудистой системы может наблюдаться удлинение интервала QT.

Лечение симптоматическое. В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторирование электрокардиограммы, для отслеживания интервала QT. В случае острой передозировки показано промывание желудка и введение антацидов для защиты слизистой оболочки желудка. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, включая перитонеальный диализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ). Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние других препаратов на левофлоксацин

Теофиллин, фенбуфен или сходные с ним нестероидные противовоспалительные препараты

Имеются сообщения о выраженном снижении уровня судорожной готовности при одновременном применении хинолонов и веществ, способных в свою очередь снижать порог судорожной готовности. В равной мере это касается также одновременного применения хинолонов, теофиллина, фенбуфена или сходных с ним нестероидных противовоспалительных препаратов. Было отмечено, что концентрация левофлоксацина приблизительно на 13% больше в присутствии фенбуфена по сравнению со значениями при монотерапии.

Пробенецид и циметидин

Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина (на 24%) и пробенецида (на 34%) в виду возможного блокирования канальцевой секреции левофлоксацина в почках. Следует отметить, что это взаимодействие имеет клиническое значение, прежде всего, для больных с нарушенной функцией почек.

Одновременное введение левофлоксацина и лекарственных средств, блокирующих канальцевую секрецию, следует проводить с осторожностью, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Иная значимая информация

Не выявлено влияния на фармакокинетику левофлоксацина со стороны карбоната кальция, дигоксина, глибенкламида и ранитидина.

Влияние левофлоксацина на другие препараты

Циклоспорин

Левофлоксацин увеличивает $T_{1/2}$ циклоспорина на 33%. Так как это увеличение является клинически незначимым, коррекция дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

Непрямые антикоагулянты

Возможно увеличение значений теста на коагуляцию (протромбиновое время/международное нормализованное отношение) и/или увеличение времени кровотечения у пациентов, принимающих вместе с левофлоксацином непрямые антикоагулянты, производные кумарина (например, варфарин). Следует контролировать свёртываемость крови у данной группы пациентов.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Левофлоксацин, подобно другим фторхинолонам, следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT (антиаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды).

Иная значимая информация

В исследованиях взаимодействия левофлоксацина не было отмечено изменений фармакокинетики теофиллина (является маркерным субстратом для CYP1A2), что указывает на то, что левофлоксацин не является ингибитором изофермента CYP1A2.

Прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

При совместном применении левофлоксацина и гипогликемических средств наблюдается изменение содержания уровня глюкозы в крови, по этой причине во время совместного приема данной группы лекарственных средств рекомендуется контролировать содержание глюкозы в крови.

Раствор для инфузий Леобэг совместим с 0,9% раствором натрия хлорида, 5% раствором декстрозы, 2,5% раствором Рингера с декстрозой, комбинированными растворами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

Нельзя смешивать с гепарином и растворами, имеющими щелочную реакцию (например раствор гидрокарбоната натрия).

Нельзя смешивать раствор препарата Леобэг с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Лечение госпитальных инфекций, вызванных определёнными возбудителями (*Pseudomonas aeruginosa*), может потребовать комбинированной терапии.

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 и при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левофлоксацину.

Длительность инфузии

Рекомендуемая длительность в/в инфузии должна быть не менее 30 минут для раствора, содержащего 250 мг, и не менее 60 минут для раствора, содержащего 500 мг левофлоксацина. Опыт применения левофлоксацина показывает, что во время инфузии может наблюдаться усиленное сердцебиение и транзиторное снижение артериального давления. В редких случаях транзиторное снижение артериального давления может стать причиной сосудистого коллапса. Если во время инфузии левофлоксацина наблюдается выраженное снижение артериального давления, инфузию немедленно прекращают.

Из соображений стерильности рекомендуется вводить раствор сразу после вскрытия упаковки. Перед применением рекомендуется проверить раствор визуально на предмет наличия видимых частиц. Можно применять только прозрачный раствор без видимых частиц. Оставшееся количество раствора уничтожают.

Метициллин-резистентный штамм Staphylococcus aureus (MRSA)

Метициллин-резистентные штаммы *S.aureus* наиболее вероятно обладают перекрестной резистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому терапия левофлоксацином не рекомендуется в случае подозрения или в случае подтверждения заболевания, вызванного MRSA до тех пор, пока не подтвердится чувствительность микроорганизма к левофлоксацину.

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.

Тендинит и разрыв сухожилий

В редких случаях при введении препарата Леобэг может развиться тендинит. Тендинит (прежде всего, воспаление ахиллова сухожилия), развившийся на фоне применения препарата, может привести к разрыву сухожилий. Больные пожилого возраста и пациенты, принимающие глюкокортикостероиды, наиболее предрасположены к развитию тендинита. При введении препарата данной группой пациентов, следует тщательно наблюдать за их состоянием. Пациенты должны сообщать лечащему врачу о появлении симптомов тендинита. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить лечение Леобэгом и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему состояние покоя (смотри раздел *Противопоказания* и *Побочное действие*).

Заболевания, вызванные Clostridium difficile

Диарея, в особенности тяжелая, персистирующая форма с примесью крови, возникающая во время или после введения препарата, может быть признаком заболевания, вызываемого *Clostridium difficile*. Наиболее тяжелая форма данного заболевания – псевдомембранозный колит. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно прекратить введение препарата Леобэг и сразу начать специфическую антибиотикотерапию (например, прием внутрь ванкомицина). В этом случае препараты, тормозящие перистальтику кишечника противопоказаны.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма, эпилепсия) возможно развитие судорог. Также следует соблюдать осторожность при совместном введении препарата Леобэг и препаратов, снижающих порог судорожной готовности (смотри раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*). В случае развития судорог введение препарата Леобэг следует прекратить.

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы во время лечения хинолонами существует риск развития гемолиза.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно почками, у пациентов с нарушением функции почек требуется коррекция режима дозирования (смотри раздел

Способ применения и дозы) и контроль над функцией почек. При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек.

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности, угрожающие жизни пациента (например, ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока), непосредственно после первого введения. В случае развития данных реакций следует немедленно прекратить лечение препаратом Леобэг и начать соответствующую терапию.

Тяжелые буллезные реакции

При приеме левофлоксацина наблюдались случаи 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 обратиться к врачу и не продолжать лечения до его консультации.

Гипо- и гипергликемия

Как при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипогликемии и гипергликемии, обычно 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 (смотри раздел *Побочное действие*).

Предупреждение реакций фоточувствительности

Хотя случаи проявления реакций фоточувствительности во время введения левофлоксацина очень редки, необходимо избегать солнечного и искусственного ультрафиолетового облучения (солярий) во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левофлоксацином во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация).

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 изменение микрофлоры, которая в норме присутствует у человека. В результате может развиться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения обязательно проводить повторную оценку состояния пациента, и, в случае развития во время лечения суперинфекции, следует принимать соответствующие меры.

Психотические реакции

У пациентов, принимающих хинолоны, в том числе левофлоксацин, возможно развитие психотических реакций. В очень редких случаях даже после введения первой дозы левофлоксацина данные реакции могут перейти в суицидальные мысли и поведение, направленное на причинение вреда своему здоровью (смотри раздел *Побочное действие*). В случае появления описанных выше реакций, следует прекратить введение препарата Леобэг и предпринять соответствующие меры. Следует применять с осторожностью при назначении пациентам с психозами или пациентам, имеющим психические заболевания в анамнезе.

Нарушения зрения

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.

Увеличение интервала QT

Следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска для удлинения интервала QT:

- Врожденное удлинение интервала QT.
- Одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (например, антиаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).
- Нарушения электролитного баланса (например, гипокалиемия, гипомагниемия).
- Пожилые пациенты.
- Пациенты женского пола.
- Заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Периферическая нейропатия

Были сообщения о развитии сенсорной или сенсомоторной периферической нейропатии при приеме фторхинолонов, в том числе при приеме левофлоксацина, симптомы которой развиваются быстро. Если у пациента появились симптомы нейропатии, следует прекратить введение препарата Леобэг для того, чтобы предотвратить развития необратимого состояния заболевания.

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 постмаркетинговом периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую

проведение искусственной вентиляции легких, и смертельный 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»).

Лабораторные тесты

Левофлоксацин может давать ложноположительный результат на опиаты, определяемые в моче с помощью иммунологических тестовых систем. В связи с этим во время лечения левофлоксацином необходимо использовать более специфические методы анализа на опиаты.

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

Нарушения функции печени и желчевыводящих путей

Были получены сообщения о развитии некроза печени, включая развитие фатальной печеночной недостаточности при приеме левофлоксацина. Данные явления наблюдались, прежде всего, у пациентов с тяжелым течением какого-либо заболевания (например, сепсис) (смотри раздел *Побочное действие*). Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и немедленного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд и боли в животе.

Иные меры предосторожности

Содержание натрия в препарате – около 7,8 ммоль (181 мг) в 50 мл препарата и 15,8 ммоль (363 мг) в 100 мл препарата. Это следует принимать во внимание у пациентов, ограничивающих потребление натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения препаратом Леобэг необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также занятии другими потенциально опасными видами деятельности, поскольку некоторые нежелательные реакции, которые могут развиться на фоне применения препарата Леобэг (головокружение/вертиго, сонливость, нарушение зрения), могут оказывать негативное влияние на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 5 мг/мл.

По 50 или 100 мл в полиолефиновый пакет Cryovac® с многослойной соединительной трубкой Cryovac®. 1 пакет Cryovac® помещают в формообразующий пакет, состоящий из полиэстра/полиэстра металлизированного/полипропилена или полиэстра/алюминия/ полиэстра/полипропилена с одной стороны и полиэстра ALOX/полипропилена с другой стороны. По 1, 5, 10 или 20 формообразующих пакетов в картонную пачку с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. После извлечения из формообразующего пакета раствор может храниться не более 7 дней! Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпуск по рецепту.

Производитель

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: «Актавис Групп ПТС ехф.», Исландия.

Произведено: «Эй Си эС Добфар Инфо эСА», Касай 7748 Каспасчио, Швейцария

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Актавис»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Руководитель группы по регистрации ЛС
ООО «Актавис» Ноина С.В.