МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Лефлокс-Алиум

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лефлокс-Алиум

Международное непатентованное или группировочное наименование: левофлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав на 100 мл:

Действующее вещество: левофлоксацина гемигидрат 512,5 мг (в пересчете на левофлоксацин) 500,0 мг;

Вспомогательные вещества: натрия хлорид; натрия эдетат; натрия гидроксид или хлористоводородная кислота концентрированная; вода для инъекций.

Теоретическая осмолярность 320 мОсм/л

Описание

Прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лефлокс-Алиум является синтетическим антибактериальным препаратом широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Левофлоксацин, активное вещество препарата, представляет собой оптически активный левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гидразу и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток.

Ниже приведены суммарные данные об активности левофлоксацина на основании исследований in vitro и результатов клинических исследований.

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), *Staphylococcus epidermidis methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus spp. CNS (коагулазонегативные), Streptococci группы C и G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae peni-I/S/R (пенициллин-умеренно чувствительные/-чувствительные/-резистентные), Streptococcus pyogenes, Streptococcus 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 не продуцирующие бета-лактамазы), 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 комбинированного лечения), *Pseudomonas spp, Salmonella spp, Serratia marcescens, Serratia spp.*

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

Другие микроорганизмы: *Bartonella spp, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp, Mycobacterium spp, Mycobacterium leprae, Micobacterium 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 (метициллино-резистентные), Staphylococcus haemolyticus methi-R (метициллин-резистентные).*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campylobacter jejuni/coli.*

Анаэробные микроорганизмы: *Prevotella spp., Porphyromonas spp.*

Устойчивые 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 мутации генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV (модификация мишени действия). Другие механизмы резистентности, такие как влияние 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.

Между левофлоксацином и другими фторхинолонами наблюдается перекрестная устойчивость. В связи с механизмом действия, перекрестной устойчивости между левофлоксацином и другими группами антибактериальных препаратов, как правило, не бывает.

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 (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.*

Другие микроорганизмы: *Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.*

Фармакокинетика

После внутривенной 60-минутной инфузии левофлоксацина в дозе 500 мг здоровым

добровольцам максимальная плазменная концентрация (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 ч.

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

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

Распределение

Связь с белками плазмы крови – 30-40 %. Объем распределения левофлоксацина составляет приблизительно 100 л после однократного и многократного внутривенного введения 500 мг, что указывает на хорошее проникновение препарата в органы и ткани человека. Равновесная концентрация достигается в течение 48 ч после приема левофлоксацина в дозе 500 мг 1 или 2 раза в сутки.

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

Проникновение в легочную ткань

Левофлоксацин хорошо проникает в легочную ткань, коэффициент пенетрации составляет 2-5 по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Проникновение в альвеолярную жидкость

Хорошо проникает в альвеолярную жидкость с коэффициентом пенетрации 1, по сравнению с концентрацией в плазме крови. 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 ч 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 в дистальных отделах бедренной кости с коэффициентом пенетрации (костная ткань/плазма крови) 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 крови составляет 1,84.

Концентрация в моче

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

Метаболизм

Левофлоксацин в незначительном количестве метаболизируется с образованием диметил-левофлоксацина и левофлоксацин-N-оксида. На долю этих метаболитов приходится менее 5 % дозы, выделяемой через почки. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подвергается хиральным превращениям.

Выведение

Период полувыведения левофлоксацина ($T_{1/2}$) составляет 6-8 часов. Выведение препарата в основном осуществляется почками (более 85 % введенной дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного введения 500 мг составляет 175±29,2 мл/мин.

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс (CIR) уменьшаются, а $T_{1/2}$ увеличивается.

Значение фармакокинетических параметров при почечной недостаточности.

креатинина (КК) (мл/мин)	**<20**	**20-49**	**50-80**
CIR (мл/мин)	13	26	57
$T_{1/2}$	35	27	9

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) кинетика левофлоксацина не отличается от таковой у пациентов других возрастных групп, за исключением различий фармакокинетики, связанных с изменением клиренса креатинина (КК).

Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается.

Показания к применению

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

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит;
- 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;

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний левофлоксацин может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

- неосложненный цистит.

При применении левофлоксацина следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране (см. раздел «Особые указания»).

Противопоказания

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

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 готовности 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, гипомагниемией); 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 лечение пероральными гипогликемическими препаратами, например, глибенкламидом или препаратами инсулина (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 (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Левофлоксацин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Режим дозирования и продолжительность лечения

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 Лефлокс-Алиум рекомендуется продолжать в течение не менее 48-78 ч после нормализации температуры тела или достоверной эрадикации возбудителя.

Лечение препаратом Лефлокс-Алиум нельзя прерывать или досрочно прекращать 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 (в связи с тем, что биодоступность левофлоксацина при приеме таблеток препарата левофлоксацин составляет 99-100 %) (см. раздел «Фармакокинетика»).

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

Рекомендуемые режим дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 50 мл/мин)

- *Внебольничная пневмония:* по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки (соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.
- *Осложнённые инфекции мочевыводящих путей*: по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.
- *Пиелонефрит:* по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) - 7-10 дней.
- *Неосложнённые инфекции мочевыводящих путей:* по 250 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 250 мг левофлоксацина) - 3 дня.
- *Хронический бактериальный простатит:* 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) - 28 дней.
- *Инфекции кожных покровов и мягких тканей:* по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки (соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.
- *Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза:* по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки (соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина) - до 3-х месяцев.
- *Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения:* по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) - в течение до 8 недель.

Режим дозирования у больных с нарушением функции почек (КК ≤50 мл/мин)

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

КК	Режим дозирования препарата Лефлокс-Алиум		
	Рекомендуемая доза при КК > 50 мл/мин: 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/12ч
<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/24ч

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

Режим дозирования у пациентов с нарушениями функции печени

При нарушении функции печени не требуется коррекции режима дозирования, поскольку левофлоксацин лишь незначительно метаболизируется в печени.

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста

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

Способ применения

Инфузионный раствор препарата Лефлокс-Алиум вводят один или два раза в сутки. Инфузионный раствор препарата Лефлокс-Алиум 500 мг вводят МЕДЛЕННО внутривенно капельно. Продолжительность инфузии 1 флакона раствора препарата Лефлокс-Алиум 500 мг (100 мл с 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 мин, в случае введения половины флакона (50 мл с 250 мг левофлоксацина) продолжительность инфузии должна составлять не менее 30 мин (см. раздел «Особые указания»).

Лефлокс-Алиум, инфузионный раствор, 500 мг 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 Лефлокс-Алиум 500 мг нельзя смешивать с гепарином или растворами, имеющими щелочную реакцию (например, с раствором бикарбоната натрия).

После извлечения флакона из картонной пачки инфузионный раствор при комнатном освещении может храниться без светозащиты не более 3 дней!

Побочное действие

Указанные ниже побочные эффекты представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень частые (≥1/10); частые (≥1/100, <1/10);

нечастые (≥1/1000, <1/100); редкие (≥1/10000, <1/1000); очень редкие (<1/10000) (включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Данные, полученные в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении препарата

Нарушения со стороны сердца

Редкие: синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца (см. разделы «Передозировка», «Особые указания»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечастые: лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови), эозинофилия (увеличение количества эозинофилов в периферической крови).

Редкие: нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови), тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови).

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): 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

Частые: головная боль, головокружение.

Нечастые: сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса).

Редкие: парестезия, судороги (см. раздел «Особые указания»).

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия (см. раздел «Особые указания»), 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

Очень редкие: нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения.

Частота неизвестна: преходящая потеря зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечастые: вертиго (чувство отклонения или кружения собственного тела или окружающих

предметов).

Редкие: звон в ушах.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): снижение слуха, потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечастые: одышка.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: диарея, рвота, тошнота.

Нечастые: боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит (см. раздел «Особые указания»), панкреатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечастые: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению) (см. раздел «Особые указания»), 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

Нечастые: артралгия, миалгия.

Редкие: поражение сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis) (см. раздел «Особые указания»).

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия. Этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения и может носить двухсторонний характер (см. также раздел «Особые указания»)), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечастые: анорексия.

Редкие: гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом (возможные признаки гипогликемии: «волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь).

Частота неизвестна: тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин (см. раздел «Особые указания»).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечастые: грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны сосудов

Частые: флебит.

Редкие: снижение артериального давления.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частые: реакция в месте введения (болезненность, гиперемия кожи).

Нечастые: астения.

Редкие: пирексия (повышение температуры тела).

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Редкие: ангионевротический отек.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): анафилактический шок, анафилактоидный шок.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частые: повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ)), увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Нечастые: повышение концентрации билирубина в крови.

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

Нарушения психики

Частые: бессонница.

Нечастые: чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания.

Редкие: психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация

(возбуждение), нарушения сна, ночные кошмары;

частота неизвестна (пострегистрационные данные): нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки; нарушения внимания, дезориентация, нервозность, нарушение памяти, делирий;

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам.

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

Передозировка

Симптомы

Исходя из данных, полученных в исследованиях на животных, важнейшими ожидаемыми симптомами передозировки левофлоксацином являются симптомы со стороны центральной нервной системы (нарушения сознания, включая спутанность сознания, головокружение и судороги), а также удлинение интервала QT.

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

Может отмечаться тошнота и эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных дозами левофлоксацина, превышающими терапевтические, 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.

Не выявлено фармакокинетического взаимодействия между левофлоксацином и теофиллином. Однако при одновременном применении хинолонов с теофиллином, с нестероидными противовоспалительными препаратами и другими препаратами,

снижающими порог судорожной готовности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной готовности головного мозга.

В присутствии фенбуфена концентрация левофлоксацина повышается приблизительно на 13 %.

С непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К)

У пациентов, получавших лечение левофлоксацином в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или развитие кровотечения, в том числе, и тяжёлого. Поэтому при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.

С пробенецидом и циметидином

При одновременном применении лекарственных препаратов, нарушающих почечную канальцевую секрецию, таких как пробенецид и циметидин, и левофлоксацина следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина на 24 % и пробенецида на 34 %.

С циклоспорином

При сопутствующем применении левофлоксацина T1/2 циклоспорина увеличивается на 33 %.

С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические препараты IA и III классов, трициклическими антидепрессантами, макролиды и нейролептики).

Прочие

Проведенные клинико-фармакологические исследования показали, что совместное применение *карбоната кальция, глибенкламида, ранитидина, дигоксина* не оказало клинически значимого влияния на фармакокинетику левофлоксацина.

Иная значимая информация

Одновременный прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

В исследованиях взаимодействия левофлоксацина не было отмечено изменений фармакокинетики теофиллина (является маркерным субстратом для CYP 1A2), что указывает на то, что левофлоксацин не является ингибитором изофермента CYP 1A2.

Особые указания

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

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 левофлоксацину.

Метициллин-резистентный золотистый стафилококк

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

Продолжительность инфузий

Следует строго придерживаться рекомендуемой продолжительности введения, 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 быть сосудистый коллапс. Если во время вливания левофлоксацина наблюдается выраженное снижение артериального давления, вливание 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 готовности головного мозга, такие как фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты или другие препараты, понижающие порог судорожной готовности, такие как теофиллин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Псевдомембранозный колит

Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с кровью может быть симптомом псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение

118663

левофлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, тейкопланин или метронидазол внутрь). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Тендинит

Редко наблюдаемый тендинит при применении хинолонов, включая левофлоксацин, может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Этот побочный эффект может развиться в течение 48 ч после начала лечения и может быть двусторонним. Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита. Риск разрыва сухожилий может повышаться при одновременном приеме глюкокортикостероидов. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить лечение препаратом Лефлокс-Алиум и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Реакции повышенной чувствительности

Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально фатальные реакции повышенной чувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок) (см. раздел «Побочное действие»). Пациентам следует немедленно прекратить введение препарата и обратиться к врачу.

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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях развития печеночного некроза, включая развитие фатальной печеночной недостаточности при применении левофлоксацина, 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, зуд и боли в животе.

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как левофлоксацин 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 иметь в виду, 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 развиться 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, принимающих фторхинолоны, 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, гипомагниемией); с синдромом врождённого удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме 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 гемолитическим реакциям 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. На фоне терапии левофлоксацином дисгликемия чаще возникала у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или инсулином. При применении левофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо прекратить лечение левофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения левофлоксацином у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая нейропатия, начало которой может быть быстрым. Если у пациента появляются симптомы нейропатии, применение левофлоксацина должно быть прекращено. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений.

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 смертельный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациента с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

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, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, иногда после приема разовой дозы. В случае развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и назначить соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Нарушения зрения

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

Влияние на лабораторные тесты

У пациентов, принимающих левофлоксацин, 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Такие побочные эффекты левофлоксацина, 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 в пластиковые флаконы с запаянной горловиной из полиэтилена низкой плотности без колпачка или с пластиковым колпачком, со шкалой объемов на боковой поверхности или без неё, с кольцом держателем на дне флакона или без него.

По 1 флакону помещают в индивидуальную картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

или

От 1 до 100 флаконов помещают в ящики из гофрированного картона с равным количеством инструкций по применению (для стационаров).

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/выпускающий контроль качества

ООО «Производственная фармацевтическая компания «Алиум», Россия, 143442, Московская обл., Красногорский район, село Ангелово, Завод по производству инфузионных растворов и кровезаменителей.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя

ООО «Производственная фармацевтическая компания «Алиум», Россия, 143442, Московская обл., Красногорский район, село Ангелово, Завод по производству инфузионных растворов и кровезаменителей.

Тел./факс: +7 (495) 794-89-30, +7 (495) 753-29-35; эл. почта: alium@binnopharm.ru

Директор по регуляторике АО «ФП «Оболенское» управляющей организации ООО «ПФК «Алиум» Г.У. Сетдекова

«ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ» «АЛИУМ» ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ

ФГБУ МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000006 ЦЭСМП