

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ОД-Левокс (OD-Levox)
наименование лекарственного препарата

Торговое название: ОД-Левокс (OD-Levox)

Международное непатентованное название: левофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 500 мг содержит:

Активное вещество:

левофлоксацина гемигидрат (в пересчете на левофлоксацин) - 500,00 мг.

Вспомогательные вещества:

кросповидон – 22,00 мг, гипромеллоза – 8,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 65,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 5,00 мг, тальк – 3,00 мг, магния стеарат – 7,00 мг, вода*.

Оболочка:

гипромеллоза – 10,30 мг, макрогол – 1,20 мг, титана диоксид – 6,00 мг, тальк – 1,20 мг, метилпарагидроксибензоат – 0,120 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,060 мг, вода*.

* - удаляется в процессе производства.

ОПИСАНИЕ

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета с разделительной риской на одной стороне. На поперечном разрезе видны два слоя.

На изломе ядро таблетки желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: [J01MA12]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика Левофлоксацин – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. В качестве активного вещества содержит левофлоксацин - левовращающий изомер офлоксацина.

Левифлоксацин 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.

Левифлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*. К действию препарата чувствительны:

in vitro чувствительны (минимальная подавляющая концентрация (МПК) ≤ 2 мг/мл, зона ингибирования > 17 мм) аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus* spp. (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* spp. (коагулазоотрицательные метициллинчувствительные/умеренно чувствительные штаммы), *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus* spp. (лейкотоксинсодержащие); *Streptococcus* spp. групп С и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (пенициллинчувствительные/умеренно чувствительные/резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* spp. группы *viridans* (пенициллинчувствительные/резистентные штаммы);

аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter* spp. (в т.ч. *Acinetobacter baumannii*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp. (*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (ампициллинчувствительные/резистентные штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу штаммы), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp. (в т.ч. *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp. (в т.ч. *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*), *Pseudomonas* spp. (госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, могут потребовать комбинированного лечения), *Serratia* spp. (в т.ч. *Serratia marcescens*), *Salmonella* spp.;

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 т.ч. *Legionella pneumophila*), *Mycobacterium* spp. (в

т.ч. *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* (метициллинрезистентные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus* (метициллинрезистентные штаммы);
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*;
- анаэробные микроорганизмы: *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.

Устойчивые микроорганизмы (МПК ≥ 8 мг/л; зона ингибирования < 13 мм):

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентные штаммы), прочие *Staphylococcus* spp. (коагулазоотрицательные метициллинрезистентные штаммы);
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans*;
- анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron*.
- другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium*.

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 (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.
- Другие: *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Фармакокинетика

Абсорбция

Левифлоксацин быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, прием пищи мало влияет на его абсорбцию. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99-100%.

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови при приеме 500 мг левифлоксацина достигается через 1-2 часа и составляет $5,2 \pm 1,2$ мкг/мл. Фармакокинетика левифлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левифлоксацина в плазме при приеме 500 мг левифлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 часов.

На 10 день приема внутрь 500 мг левифлоксацина 1 раз в сутки максимальная концентрация левифлоксацина в плазме составляла $5,7 \pm 1,4$ мкг/мл, а минимальная концентрация левифлоксацина (концентрация перед приемом очередной дозы) в плазме составляла $0,5 \pm 0,2$ мкг/мл.

На 10 день приема внутрь 500 мг левифлоксацина 2 раза в сутки максимальная концентрация левифлоксацина в плазме составляла $7,8 \pm 1,1$ мкг/мл, а минимальная концентрация левифлоксацина (концентрация перед приемом очередной дозы) в плазме составляла $3,0 \pm 0,9$ мкг/мл.

Распределение

Связь с белками плазмы - 30-40%. После однократного и повторного приема 500 мг левифлоксацина объем распределения левифлоксацина составляет приблизительно 100 л, что указывает на хорошее проникновение левифлоксацина в органы и ткани организма человека.

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

После однократного приема 500 мг левифлоксацина максимальные концентрации левифлоксацина в слизистой оболочке бронхов и жидкости эпителиальной выстилки достигались в течение 1-4 часов и составляли 8,3 мкг/г и 10,8 мкг/мл, соответственно, 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.

После 5 дней приема внутрь 500 мг левифлоксацина средние концентрации левифлоксацина через 4 часа после последнего приема препарата в жидкости

эпителиальной выстилки составляли 9,94 мкг/мл и в альвеолярных макрофагах – 97,9 мкг/мл.

Проникновение в легочную ткань

Максимальные концентрации в легочной ткани после приема внутрь 500 мг левофлоксацина составляли приблизительно 11,3 мкг/г и достигались через 4-6 часов после приема препарата с коэффициентами пенетрации 2-5 по сравнению с концентрацией в плазме.

Проникновение в альвеолярную жидкость

После 3 дней приема 500 мг левофлоксацина 1 раз или 2 раза в сутки максимальные концентрации левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 часа после приема препарата и составляли 4,0 и 6,7 мкг/мл, соответственно с коэффициентом пенетрации, по сравнению с концентрациями в плазме крови, составляющим 1.

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) 0,1-3. Максимальные концентрации левофлоксацина в губчатой костной ткани проксимального отдела бедренной кости после приема 500 мг препарата внутрь составляли приблизительно 15,1 мкг/г (через 2 часа после приема препарата.)

Проникновение в спинномозговую жидкость

Левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Проникновение в ткань предстательной железы

После приема внутрь 500 мг левофлоксацина 1 раз в день в течение 3 дней, средняя концентрация левофлоксацина в ткани предстательной железы составляла 8,7 мкг/г, среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма составляло 1,84.

Концентрации в моче

Средние концентрации в моче через 8-12 часов после приема внутрь дозы 150, 300 и 600 мг левофлоксацина составляли 44 мкг/мл, 91 мкг/мл и 162 мкг/мл, соответственно.

Метаболизм

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

Выведение

После приема внутрь левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы крови (период полувыведения ($T_{1/2}$) - 6-8 ч). Выведение преимущественно через почки (более 85% принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного приема 500 мг составлял $175 \pm 29,2$ мл/мин.

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

Фармакокинетика 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 снижения функции почек выведение через почки и почечный клиренс (CIR) снижаются, а период полувыведения ($T_{1/2}$) увеличивается.

Фармакокинетика при почечной недостаточности после однократного приема 500 мг левофлоксацина:

КК [мл/мин]	менее 20	20-49	50-80
CIR [мл/мин]	13	26	57
$T_{1/2}$ [ч]	35	27	9

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами, у взрослых:

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. пиелонефрит);
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- для комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулез;
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.

При применении препарата ОД-Левокс следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране.

Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата ОД-Левокс;
- эпилепсия;
- псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*);
- поражения сухожилий при приеме фторхинолонов в анамнезе;
- 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 ребенка);
- ввиду отсутствия возможности деления таблетки противопоказано применение препарата у пациентов с нарушением функции почек: у пациентов с КК менее 50 мл/мин при режиме дозирования с первоначальной дозой 250 мг/24 ч; у пациентов с КК менее 20 мл/мин при режиме дозирования с первоначальной дозой 500 мг/24 ч и 500 мг/12 ч; у пациентов с КК менее 10 мл/мин (в т.ч. при гемодиализе и постоянном амбулаторном перитонеальном диализе) при всех режимах дозирования.

С осторожностью

- У пациентов, предрасположенных к развитию судорог (у пациентов с предшествующими поражениями 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 с КК 50-20 мл/мин (также см. раздел «Противопоказания»).
- У пациентов с известными факторами риска для удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; у пациентов женского пола; у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомagneмией); с синдромом

врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства IA и III класса, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

- У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические препараты, 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 психическими заболеваниями в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Левофлоксацин противопоказан к применению у беременных и кормящих грудью женщин.

Способ применения и дозы

Внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана).

Препарат следует принимать не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема антацидных препаратов, содержащих магний и/или алюминий, солей железа или сукральфата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Учитывая то, что биодоступность левофлоксацина при приеме внутрь равна 99-100%, в случае перевода пациента с внутривенной инфузии левофлоксацина на прием препарата в таблетированной лекарственной форме следует продолжать лечение в той же дозе, которая применялась при внутривенной инфузии. (см. раздел «Фармакокинетика»).

Если случайно пропущен прием препарата, то надо как можно скорее принять очередную дозу и далее продолжать применять препарат согласно рекомендованному режиму дозирования.

Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Продолжительность лечения варьируется в зависимости от течения заболевания.

Рекомендуемый режим дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина - более 50 мл/мин)

Показание	Суточная доза, мг	Кратность приема в сутки	Продолжительность лечения, дни
Острый синусит	500	1	10-14
Обострение хронического бронхита	500	1	7-10
Внебольничная пневмония	500	1-2	7-14
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	250	1	3
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500	1	7-14
Пиелонефрит	500	1	7-10
Хронический бактериальный простатит	500	1	28
Инфекции кожи и мягких тканей	500	1-2	7-14
Туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза)	500	1-2	до 3 месяцев
Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения	500	1	до 8 недель

Режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек

Левифлоксацин выводится преимущественно почками, поэтому при лечении больных с нарушенной функцией почек требуется снижать дозу препарата. Соответствующая информация по этому поводу содержится в следующей таблице:

Клиренс креатинина	Режим дозирования препарата	
	рекомендованная доза при КК > 50 мл/мин 500 мг/24 ч	рекомендованная доза при КК > 50 мл/мин 500 мг/12 ч
50-20 мл/мин	первая доза: 500 мг затем: 250 мг/24 ч	первая доза: 500 мг затем: 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	см. раздел «Противопоказания»	см. раздел «Противопоказания»

Режим дозирования у пациентов с нарушениями функции печени

При нарушении функции печени не требуется специального подбора доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени лишь в крайне незначительной мере.

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста

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

Побочное действие

Указанные ниже побочные эффекты представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$) (включая отдельные сообщения), неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Нарушения со стороны сердца

Редко: синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.

Частота неизвестна: удлинение интервала QT на ЭКГ, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, 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: парестезия, судороги.

Частота неизвестна: периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия (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: временная 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: 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 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 Стивенса-Джонсона, эксудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению), лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечасто: артралгия, миалгия

Редко: поражение сухожилий, включая тендинит (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 и мышц, артрит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия.

Редко: гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом (возможные признаки гипогликемии: “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

Редко: снижение артериального давления.

Общие расстройства

Нечасто: астения.

Редко: пирексия (повышение температуры тела).

Частота неизвестна: боль, в том числе в спине, груди и конечностях.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: ангионевротический отек.

Частота неизвестна: анафилактический шок, анафилактоидный шок.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение 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, при сепсисе), гепатит, желтуха.

Нарушения психики

Часто: бессонница.

Нечасто: чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания.

Редко: психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация (возбуждение), нарушения 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 фторхинолонам
Очень редко: приступы порфирии (очень редкой болезни обмена веществ) у пациентов с порфирией.

Передозировка

Симптомы: тошнота, эрозивные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, удлинение интервала QT, нарушения сознания, включая спутанность сознания, головокружение, судороги, галлюцинации, тремор.

Лечение: в случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая ЭКГ-мониторирование. Лечение симптоматическое. В случае острой передозировки таблеток левофлоксацина показано промывание желудка и введение антацидов для защиты слизистой желудка. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности

С солями железа, цинка, антацидными средствами, содержащими магний и/или алюминий; диданозином

Рекомендуется препараты, содержащие двухвалентные или трёхвалентные катионы, такие как соли железа, антацидные средства, содержащие магний и/или алюминий, диданозин (только лекарственные формы, содержащие в качестве буфера алюминий или магний), рекомендуется принимать не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема таблеток препарата ОД-Левокс. Соли кальция оказывают минимальный эффект на абсорбцию левофлоксацина при его приеме внутрь.

С сукральфатом

Действие препарата ОД-Левокс значительно ослабляется при одновременном применении сукральфата (средства для защиты слизистой оболочки желудка). Пациентам, получающим левофлоксацин и сукральфат, рекомендуется принимать сукральфат через 2 часа после приема левофлоксацина.

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 К)

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

С пробенецидом и циметидином

При одновременном применении лекарственных средств, нарушающих почечную канальцевую секрецию, левофлоксацина, таких как пробенецид и циметидин, следует соблюдать осторожность особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина на 24% и пробенецида на 34%. Маловероятно, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек.

С циклоспорином

Левофлоксацин увеличивал период полувыведения циклоспорина на 33%. Так как это увеличение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

С глюкокортикостероидами

Одновременный прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT.

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, противоаритмические препараты класса 1А и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Прочие

Проведенные клинико-фармакологические исследования для изучения возможных фармакокинетических взаимодействий левофлоксацина с дигоксином, глибенкламидом,

ранитидином и варфарином показали, что фармакокинетика левофлоксацина при одновременном применении с этими препаратами не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.

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 левофлоксацину 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 стрептококк

Имеется высокая вероятность того, что *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентные штаммы) будет резистентным к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентные штаммы) в случае, если лабораторные анализы не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левофлоксацину.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Как и другие фторхинолоны, левофлоксацин должен с осторожностью применяться у пациентов с предрасположенностью к развитию судорог: у пациентов с предшествующими поражениями ЦНС (инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма), у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен и другие нестероидные противовоспалительные препараты, или другие препараты, такие как теофиллин.

Псевдомембранный колит

Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с кровью может быть симптомом псевдомембранного 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

Редко наблюдаемый тендинит при применении хинолонов, включая левофлоксацин, может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Этот побочный эффект может развиваться в течение 48 часов 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 ОД-Левокс и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию.

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально фатальные, реакции гиперчувствительности (в т.ч. ангионевротический отек, анафилактический шок), даже после приема первой дозы препарата. В этих случаях следует прекратить лечение левофлоксацином и немедленно обратиться к врачу.

Тяжелые буллезные реакции

При применении левофлоксацина наблюдались случаи тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. В случае развития каких-либо реакций со стороны кожи или слизистых оболочек пациент должен немедленно обратиться к врачу и не продолжать лечение до его консультации.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях развития некроза печени, включая развитие фатальной печеночной недостаточности, при применении левофлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (например, сепсис). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности (анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, боль в животе) необходимо прекратить лечение и обратиться к врачу.

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как левофлоксацин экскретируется главным образом почками, у пациентов с нарушением функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а так же коррекция режима дозирования. При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что пациенты этой группы часто имеют нарушения функции почек.

Предотвращение развития реакций фотосенсибилизации

При применении левофлоксацина отмечены случаи развития фотосенсибилизации. Для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется подвергаться без особой

необходимости сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий) во время лечения и 48 часов после прекращения терапии.

Суперинфекция

Как и при применении других антибиотиков, применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к усиленному размножению нечувствительных к нему микроорганизмов (бактерии и грибы), что может вызывать изменения микрофлоры, которая в норме присутствует у человека, что может приводить к развитию суперинфекции. 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 при применении фторхинолонов, включая левофлоксацин у некоторых пациентов.

При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с предрасполагающими к удлинению интервала QT факторами: некорректированные электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмия); синдром врожденного удлинения интервала QT; заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (антиаритмические средства IA и III класса, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики). Пожилые пациенты и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому следует с осторожностью применять у них левофлоксацин.

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с латентной или манифестированной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется предрасположенность к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами, что следует принимать во внимание при лечении левофлоксацином.

Гипогликемия и гипергликемия (дисгликемия)

Как и при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипогликемии и гипергликемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, получающих одновременное 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.

Периферическая нейропатия

У пациентов, получающих 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 (миастения gravis)

Фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, могут блокировать нервно-мышечную активность и усилить 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 пациентов с установленным диагнозом псевдопаралитической миастенией не рекомендуется.

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 исследованиях *in vitro* 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

При применении хинолонов, включая левофлоксацин, сообщалось о развитии психотических реакций, которые в очень редких случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и нарушений поведения с причинением себе вреда (иногда после приема разовой дозы левофлоксацина). При развитии у пациентов таких реакций следует отменить левофлоксацин и начать соответствующую терапию. Следуют с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющими в анамнезе психические заболевания.

Нарушения со стороны органа зрения

При возникновении нарушений со стороны органа зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.

Влияние на лабораторные тесты

У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.

При одновременном применении непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.

Способность левофлоксацина подавлять рост *Mycobacterium* spp. может приводить к ложноотрицательным результатам при микробиологической диагностике туберкулеза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими опасными видами деятельности

Такие побочные эффекты левофлоксацина, как головокружение или вертиго, сонливость, расстройство зрения могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психомоторных реакций. В случае появления таких симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 5 таблеток в блистер из фольги алюминиевой или из фольги алюминиевой и пленки ПВХ.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

«Эдж Фарма Прайвет Лимитед»

166 Атланта Билдинг,

209 Нариман Пойнт,

Мумбай 400 021, Индия

Представительство в РФ:

представительство компании с ограниченной ответственностью

«Эдж Фарма Прайвет Лимитед»

Москва, ул. Обручева, д.4, корп.3, оф.158-160.

Тел.: (495) 9364145, факс: 7750407.

Руководитель
организации-заявителя



подпись

Ратанчанд Анандакумар

ФИО