ЛП-№(002757)-(РГ-RU) от 17.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Левофлоксацин - КРКА, 5 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: левофлоксацин.

Каждый флакон содержит 500 мг левофлоксацина (в виде гемигидрата).

В 1 мл раствора содержится 5 мг левофлоксацина (в виде гемигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета.

Осмоляльность: 276 - 320 мОсм/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Левофлоксацин - КРКА показан к применению у взрослых для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит;
- хронический бактериальный простатит;
- 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:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- неосложненный цистит.

При применении препарата Левофлоксацин - КРКА следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране (см. раздел 4.4.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания. Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом Левофлоксацин - КРКА рекомендуется продолжать в течение не менее 48–72 ч после нормализации температуры тела или достоверной эрадикации возбудителя.

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

Осложненные инфекции мочевыводящих путей: по 500 мг левофлоксацина один раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) – 7–14 дней.

Пиелонефрит: по 500 мг левофлоксацина один раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) – 7–10 дней.

Хронический бактериальный простатит: 500 мг левофлоксацина один раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) – 28 дней.

Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза: по 500 мг левофлоксацина один-два 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 один раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) – в течение до 8 недель.

Внебольничная пневмония: по 500 мг левофлоксацина один–два раза в сутки (соответственно суточная доза 500–1000 мг левофлоксацина) – 7–14 дней.

Осложненные инфекции кожных покровов и мягких тканей: по 500 мг левофлоксацина один–два раза в сутки (соответственно суточная доза 500–1000 мг левофлоксацина) – 7–14 дней.

Неосложненный цистит: по 250 мг левофлоксацина один раз в сутки (соответственно суточная доза 250 мг левофлоксацина) – 3 дня.

Пропуск дозы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Если случайно пропущено введение препарата, то надо как можно скорее ввести пропущенную дозу и далее продолжить вводить препарат Левофлоксацин - КРКА согласно рекомендованному режиму дозирования.

Перевод пациента с внутривенной инфузии левофлоксацина на прием таблеток

В зависимости от состояния пациента через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного инфузионного введения на прием той же дозы левофлоксацина в таблетках (в связи с тем, что биодоступность левофлоксацина при приеме таблеток составляет 99–100 %) (см. раздел 5.2.).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек (КК ≤ 50 мл/мин)

Так как левофлоксацин выводится преимущественно почками, для пациентов с нарушением функции почек требуется снижение дозы препарата (см. таблицу ниже).

КК	**Режим дозирования препарата Левофлоксацин - КРКА**		
	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/12 ч
< 10 мл/мин (включая гемодиализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД))[1]	первая доза 250 мг, затем по 125 мг/48 ч	первая доза 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза 500 мг, затем по 125 мг/24 ч

[1] – после гемодиализа или ПАПД не требуется введения дополнительных доз.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат Левофлоксацин - КРКА противопоказан для применения у детей и подростков до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей).

Способ применения

Препарат следует вводить медленно путем внутривенной капельной инфузии один или два раза в сутки. Продолжительность инфузии 1 флакона раствора препарата Левофлоксацин - КРКА, 5 мг/мл (100 мл раствора для инфузий с 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 мин, в случае введения половины флакона (50 мл раствора для инфузий с 250 мг левофлоксацина) продолжительность инфузии должна составлять не менее 30 мин (см. раздел 4.4.).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Информацию о несовместимости см. в разделе 6.2.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Эпилепсия.
- Поражения сухожилий при применении фторхинолонов в анамнезе.
- Псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*) (см. разделы 4.4., 4.8.).
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей).
- Беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у плода) (см. раздел 4.6.).
- Период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у ребенка) (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- У пациентов, предрасположенных к развитию судорог (у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациентов, одновременно принимающих препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин) (см. раздел 4.5.).
- У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск развития гемолитических реакций при лечении хинолонами).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- У пациентов с нарушением функции почек (требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования, см. раздел 4.2.).
- У пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; у пациентов женского пола; у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипомагниемия); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном применении лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (разделы 4.5., 4.9.).
- У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические препараты (например, глибенкламид) или препараты инсулина (возрастает риск развития гипогликемии).
- У пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск развития аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина).
- У пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания.
- У пациентов пожилого возраста, у пациентов после трансплантации, а также при сопутствующем применении глюкокортикостероидов (ГКС) (повышенный риск развития тендинитов и разрыва сухожилий).
- У пациентов с порфирией (риск обострения порфирии, см. раздел 4.8.).
- У пациентов с панкреатитом в анамнезе.
- У пациентов с аневризмой аорты, с врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты, с заболеванием клапана сердца или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты, или регургитации/недостаточности клапана сердца (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена, инфекционный эндокардит).

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

Риск развития резистентности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 стафилококк (Staphylococcus aureus)

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.

Потеря трудоспособности (инвалидизация) и потенциальные необратимые серьезные нежелательные реакции, обусловленные приемом фторхинолонов

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

Продолжительность инфузии

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

время внутривенного инфузионного введения левофлоксацина наблюдается выраженное снижение артериального давления, то введение препарата немедленно прекращают.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Как и другие хинолоны, левофлоксацин должен с большой осторожностью применяться у пациентов с предрасположенностью к судорогам. К таким пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями ЦНС, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно принимающие препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга (например, теофиллин); фенбуфен и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (см. раздел 4.5.).

При развитии судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

Псевдомембранозный колит

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

Тендинит и разрыв сухожилий

Тендинит, редко возникающий на фоне применения хинолонов, может иногда приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие, и может быть двусторонним. Эта нежелательная реакция может развиться в течение 48 ч после начала лечения или через несколько месяцев после завершения терапии фторхинолонами.

Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита. У пациентов, принимающих фторхинолоны, риск разрыва сухожилия может повышаться при одновременном применении ГКС. Кроме этого, у пациентов после трансплантации повышен риск развития тендинитов, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении фторхинолонов данной категории пациентов. У пациентов с нарушением функции почек суточную дозу следует скорректировать на основании КК.

Пациентам следует рекомендовать оставаться в покое при появлении первых признаков тендинита или разрыва сухожилия и обратиться к лечащему врачу. При подозрении на развитие тендинита или разрыв сухожилия следует немедленно прекратить лечение препаратом Левофлоксацин - КРКА и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы 4.3. и 4.8.).

Реакции гиперчувствительности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально летальные реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок) даже при применении начальных доз (см. раздел 4.8.). В случае их развития следует немедленно прекратить введение препарата и обратиться к врачу.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении левофлоксацина были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), которые могут быть жизнеугрожающими или летальными (см. раздел 4.8.). При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и находиться под тщательным медицинским наблюдением. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии этих нежелательных реакций, следует немедленно прекратить прием препарата Левофлоксацин - КРКА и рассмотреть возможность назначения альтернативного лечения. Если при применении левофлоксацина у пациента развилась тяжелая нежелательная кожная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или DRESS-синдром, не следует возобновлять применение препарата у этого пациента.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях развития некроза печени, включая развитие печеночной недостаточности с летальным исходом, при применении левофлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, с сепсисом (см. раздел 4.8.). Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и срочного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд и боли в животе.

Пациенты с нарушением функции почек

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 4.2.). При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек (см. раздел 4.2.).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

после окончания лечения левофлоксацином подвергаться 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 резистентных к нему микроорганизмов (бактерий и грибов), что может вызывать изменения нормальной микрофлоры человека. В результате может развиться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения необходимо обязательно проводить повторную оценку состояния пациента, и, в случае развития во время лечения суперинфекции, следует принимать соответствующие меры.

Удлинение интервала QT

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

При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном применении лекарственных препаратов, 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 у них следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая левофлоксацин (см. подраздел «С осторожностью» и разделы 4.2., 4.5., 4.8., 4.9.).

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

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

Дисгликемия (гипо- и гипергликемия)

Как и при применении других фторхинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии. На фоне терапии левофлоксацином дисгликемия чаще развивалась у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 немедленно 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 и у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Периферическая нейропатия

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

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

Обострение псевдопаралитической миастении (myasthenia gravis)

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, характеризуются блокирующей нервно-мышечное проведение активностью и могут усиливать мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. В пострегистрационном периоде наблюдались нежелательные 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 миастении не рекомендуется (см. раздел 4.8.).

Применение при воздушно-капельном пути заражения сибирской язвой

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 нежелательных реакций со стороны ЦНС, 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 Левофлоксацин - КРКА пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания (см. подраздел «С осторожностью»).

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность клапана сердца

По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, а также регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов. У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненные разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца (см. раздел 4.8.).

В связи с этим, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения «польза – риск» и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты или врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты, или заболеванием клапана сердца, или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию:

- как аневризмы и расслоения аорты, так и регургитации/недостаточности клапана сердца (например, заболевания соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит);

или дополнительно:

- аневризмы и расслоения аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена);
- регургитации/недостаточности клапана сердца (например, инфекционный эндокардит).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, а также их разрыва может быть повышен у пациентов, одновременно получающих системные ГКС.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, впервые возникшего ощущения учащенного сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

Нарушения зрения

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога (см. раздел 4.8.).

Острый панкреатит

У пациентов, принимающих левофлоксацин, может развиться острый панкреатит. Пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита. При появлении тошноты, недомогания, дискомфорта в животе, острой боли в животе или рвоты пациенту следует немедленно обратиться к врачу для медицинского обследования. При подозрении на панкреатит следует прекратить применение левофлоксацина и не возобновлять его применение.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с панкреатитом в анамнезе (см. раздел 4.8., подраздел «С осторожностью»).

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 бактериологической диагностики туберкулеза.

Вспомогательные вещества

1 мл препарата Левофлоксацин - КРКА, раствор для инфузий, содержит 0,15 ммоль (3,54 мг) натрия.

100 мл раствора для инфузий содержат 15,40 ммоль (354,20 мг) натрия, что эквивалентно 17,7 % рекомендуемой максимальной суточной дозы натрия для взрослого. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Теофиллин, фенбуфен или другие лекарственные средства из группы НПВП, снижающие порог судорожной готовности головного мозга

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

Концентрация левофлоксацина в плазме крови при одновременном применении фенбуфена повышается только на 13 %.

Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К)

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

Пробенецид и циметидин

При одновременном применении левофлоксацина и лекарственных препаратов, нарушающих почечную канальцевую секрецию, 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.

Циклоспорин

Одновременное применение левофлоксацина удлиняло период полувыведения (T½) циклоспорина на 33 %. Так как это удлинение не является клинически значимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

ГКС

Одновременный прием ГКС повышает риск разрыва сухожилий.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

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

Прочие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Проведенные клинико-фармакологические исследования по изучению возможных фармакокинетических взаимодействий левофлоксацина с кальция карбонатом, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Левофлоксацин - КРКА противопоказано при беременности.

Лактация

Применение препарата Левофлоксацин - КРКА противопоказано в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Такие побочные эффекты препарата Левофлоксацин - КРКА, как головокружение или вертиго, сонливость и нарушение зрения (см. раздел 4.8.), могут снижать быстроту психомоторных реакций и способность к концентрации внимания. Это может представлять собой определенный риск при занятии деятельностью, требующей быстроты психомоторных реакций и способности к концентрации внимания (например, при управлении транспортными средствами и механизмами, при выполнении работ в неустойчивом положении).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Указанные ниже нежелательные реакции представлены в соответствии со следующими градациями их возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Данные, полученные в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении левофлоксацина

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Инфекции и инвазии:

нечасто – грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови), эозинофилия (увеличение количества эозинофилов в периферической крови);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

редко – 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 иммунной системы:

редко – ангионевротический отек;

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – анафилактический шок, анафилактоидный шок.

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

Эндокринные нарушения:

редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – анорексия;

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

частота неизвестна – гипергликемия, тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пациентов пожилого возраста, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин (см. раздел 4.4.).

Психические нарушения:*

часто – бессонница;

нечасто – чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания;

редко – психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация (возбуждение), нарушение сна, ночные кошмары;

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – нарушение психики с нарушением поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки, нарушение внимания, дезориентация, нервозность, нарушение памяти, делирий.

Нарушения со стороны нервной системы:*

часто – головная боль, головокружение;

нечасто – сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса);

редко – парестезия, судороги (см. раздел 4.4.);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – периферическая сенсорная нейропатия; периферическая сенсорно-моторная нейропатия (см. раздел 4.4.); дискинезия; экстрапирамидные расстройства; агевзия (потеря вкусовых ощущений); паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая аносмию; обморок; повышение внутричерепного давления (доброкачественная внутричерепная гипертензия, псевдоопухоль головного мозга).

Нарушения со стороны органа зрения:*

редко – нарушение зрения, например, расплывчатость видимого изображения;

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – преходящая потеря зрения, увеит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:*

нечасто – вертиго (чувство отклонения или вращения собственного тела или окружающих предметов);

редко – звон в ушах;

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – снижение слуха, потеря слуха.

*Нарушения со стороны сердца**:*

редко – синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения;

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к внезапной остановке сердца (см. разделы 4.4., 4.9.).

*Нарушения со стороны сосудов**:*

часто – флебит;

редко – снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – одышка;

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – диарея, рвота, тошнота;

нечасто – боль 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 4.4.), панкреатит (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови (например, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови;

нечасто – повышение концентрации билирубина в плазме крови;

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – печеночная недостаточность тяжелой степени, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом); гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, гипергидроз;

редко – DRESS-синдром (см. раздел 4.4.), фиксированная лекарственная сыпь;

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная мультиформная эритема, реакции фотосенсибилизации (гиперчувствительность к солнечному и искусственному ультрафиолетовому излучению) (см. раздел 4.4.), лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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*) (см. раздел 4.4.);

частота неизвестна (пострегистрационные данные) – рабдомиолиз; разрыв сухожилия, например, ахиллова сухожилия (этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 часов после начала лечения и может быть двусторонним (см. также раздел 4.4.)); разрыв связок; разрыв мышц; артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;

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

Общие нарушения и реакции в месте введения:*

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

нечасто – астения;

редко – пирексия (повышение температуры тела);

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

* В очень редких случаях при применении хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от исходно имеющихся факторов риска, были зарегистрированы длительно сохраняющиеся (до нескольких месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции на препарат, затрагивающие несколько, а иногда и множество, классов систем органов и органов чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезиями, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение памяти, нарушение сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) (см. раздел 4.4.).

** У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненные разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого клапана сердца (см. раздел 4.4.).

Описание отдельных нежелательных реакций

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам:

очень редко – приступы порфирии у пациентов с порфирией.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Исходя из данных, полученных в токсикологических исследованиях на животных, важнейшими ожидаемыми симптомами острой передозировки являются симптомы со стороны ЦНС (нарушение сознания, включая спутанность сознания, головокружение и судороги).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При пострегистрационном применении левофлоксацина в случае передозировки наблюдались эффекты со стороны ЦНС, включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор.

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

В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных с дозами левофлоксацина, превышающими терапевтические, наблюдалось удлинение интервала QT.

Лечение

В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторирование электрокардиограммы. Лечение симптоматическое. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и ПАПД). Специфического антидота не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; производные хинолона; фторхинолоны

Код АТХ: J01MA12

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

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

Чувствительные микроорганизмы (минимальная подавляющая концентрация (МПК) ≤ 2 мг/л, зона ингибирования ≥ 17 мм)

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium jeikeium, Enterococcus spp. (в т. ч. Enterococcus faecalis), 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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(коагулазонегативные), Streptococci группы C и G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae peni I/S/R (пенициллин-умеренно чувствительные/-чувствительные/-резистентные), Streptococcus pyogenes, Viridans streptococci peni-S/R (пенициллин-чувствительные/-резистентные).

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter spp. (в т. ч. Acinetobacter baumannii), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter aerogenes, Enterobacter spp. (в т. ч. Enterobacter cloacae), Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae ampi-S/R (ампициллин-чувствительные/-резистентные), Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella oxytoca, Klebsiella spp. (в т. ч. Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca), Moraxella catarrhalis β+/β- (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазы), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae non PPNG/PPNG (непродуцирующие и продуцирующие пенициллиназу), Neisseria meningitidis, Pasteurella spp. (в т. ч. Pasteurella multocida, Pasteurella dagmatis Pasteurella canis), Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp. (в т. ч. Providencia rettgeri, Providencia stuartii), Pseudomonas spp. (в т. ч. Pseudomonas aeruginosa (госпитальные инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, могут потребовать комбинированного лечения)), Salmonella spp., Serratia spp. (в т. ч. Serratia marcescens).*
- Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus, Propionibacterium spp., Veillonella spp.*
- Другие микроорганизмы: *Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp., 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 methi-R (метициллин-резистентные), Staphylococcus haemolyticus methi-R (метициллин-резистентные).*
- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campylobacter jejuni, Campylobacter coli.*
- Анаэробные микроорганизмы: *Prevotella spp., Porphyromonas spp.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Резистентность

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

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.*

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

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

Распределение

Связь с белками сыворотки крови составляет 30–40 %. Объем распределения левофлоксацина составляет в среднем 100 л после однократного и многократного введения 500 мг, что указывает на хорошее проникновение (пенетрацию) 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 1,1–1,8 и 0,8–3,0 соответственно, по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Проникновение в легочную ткань

Левофлоксацин хорошо проникает в легочную ткань с коэффициентами пенетрации 2,0–5,0 по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Проникновение в альвеолярную жидкость

Левофлоксацин хорошо проникает в альвеолярную жидкость с коэффициентом пенетрации 1,0 по сравнению с концентрациями в плазме крови. При введении левофлоксацина по 500 мг один или два 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 мкг/мл 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) 0,1–3,0.

Проникновение в спинномозговую жидкость

Левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Проникновение в ткань предстательной железы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Левофлоксацин хорошо проникает в ткань предстательной железы (среднее соотношение концентраций в предстательной железе/плазме крови составляло 1,84).

Концентрации в моче

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

Биотрансформация

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

Элиминация

После внутривенного введения левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы крови (T½ – 6–8 ч), выводится преимущественно, через почки (более 85 % принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного введения 500 мг составлял 175 ± 29,2 мл/мин.

Отсутствие существенных различий в фармакокинетике левофлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь подтверждает тот факт, что прием внутрь и внутривенный путь введения являются взаимозаменяемыми.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс (CIR) уменьшаются, а T½ увеличивается.

Пол

Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов, за исключением различий фармакокинетики, связанных с различиями в КК.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Хлороводородная кислота (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат Левофлоксацин - КРКА, раствор для инфузий, 5 мг/мл нельзя смешивать с гепарином или растворами, имеющими щелочную реакцию (например, с раствором бикарбоната натрия).

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

После первого вскрытия

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мл препарата помещают во флакон из бесцветного стекла (тип I), вместимостью 100 мл, укупоренный светло-серой бромбутиловой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком (на боковой стороне которого указана серия нерасфасованного препарата) и закрытый цветной пластмассовой крышкой с контролем первого вскрытия.

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

Групповая упаковка:

5 флаконов во вторичной упаковке помещают в белую картонную коробку с защитой от несанкционированного вскрытия, маркированную этикеткой.

10 флаконов во вторичной упаковке помещают в коричневую картонную коробку с защитой от несанкционированного вскрытия, маркированную этикеткой.

Дополнительно белую картонную коробку для 5 флаконов и коричневую картонную коробку для 10 флаконов маркируют транспортной этикеткой.

Для стационаров:

5 флаконов во вторичной упаковке помещают в белую картонную коробку с защитой от несанкционированного вскрытия, маркированную этикеткой.

10 флаконов во вторичной упаковке помещают в коричневую картонную коробку с защитой от несанкционированного вскрытия, маркированную этикеткой.

Дополнительно белую картонную коробку для 5 флаконов и коричневую картонную коробку для 10 флаконов маркируют транспортной этикеткой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Препарат Левофлоксацин - КРКА, раствор для инфузий, 5 мг/мл 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).

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002757)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 13 июля 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.05.2024 № 9257
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общая характеристика лекарственного препарата Левофлоксацин - КРКА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.