

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Левофлоксацин

Торговое название: Левофлоксацин

Международное непатентованное название: Левофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: левофлоксацина гемигидрат что эквивалентно левофлоксацину – 256,23 мг (250,00 мг), 512,46 мг (500,00 мг), 768,69 мг (750,00 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 2,90 мг, 44,69 мг, 67,04 мг; кросповидон – 12,30 мг, 7,85 мг, 11,77 мг; натрия стеарилфумарат – 5,00 мг, 1,41 мг, 12,27 мг; кроскармеллоза натрия – 15,38 мг, 6,15 мг, 8,30 мг; кремния диоксид коллоидный – 9,23 мг, 15,38 мг, 23,06 мг; мальтодекстрин – 6,15 мг, 24,60 мг, 27,68 мг; магния стеарат – 0,31 мг, 2,46 мг, 3,69 мг.

Оболочка: Опадрай оранжевый 20A230018 (OPADRY Orange 20A230018) – 7,500 мг, 15,000 мг, 22,500 мг [гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза 6 сР (E464) – 3,300 мг, 6,600 мг, 9,900 мг; титана диоксид (E171) – 0,688 мг, 1,375 мг, 2,063 мг; тальк – 1,575 мг, 3,150 мг, 4,725 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза, клуцел EF) (E463) – 1,925 мг, 3,851 мг, 5,776 мг; краситель солнечный закат желтый (E 110) – 0,012 мг, 0,024 мг, 0,036 мг].

Описание:

Дозировка 250 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розовато-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до светло-желтого цвета.

Дозировка 500 мг и 750 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розовато-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробное средство - фторхинолон

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левифлоксацин – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левифлоксацин - левовращающий изомер офлоксацина. Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах чувствительных микроорганизмов.

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

In vitro

Чувствительные микроорганизмы (МПК \leq 2 мг/л; зона ингибирования \geq 17 мм)

-Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus* spp. , *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 (коагулазонегативные), *Streptococci u G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae peni I/S/R* (пенициллин- умеренно чувствительные/-чувствительные/-резистентные), *Viridans streptococci peni-S/R* (пенициллин-чувствительные/-резистентные).

-Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae ampi-S/R* (ампициллин- чувствительные/-резистентные), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis β +/ β -* (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae non PPNG/PPNG* (не продуцирующие и продуцирующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida* *Pasteurella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* *Providencia* spp.

Pseudomonas aeruginosa (госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, могут потребовать комбинированного лечения), *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Serratia marcescens*, *Serratia* spp.

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

-*Другие микроорганизмы*: *Bartonella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp., *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *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/coli*.

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

Резистентные к левофлоксацину микроорганизмы (МПК > 8мг/л; зона ингибирования < 13 мм)

-*Аэробные грамположительные микроорганизмы*: *Staphylococcus aureus* methi-R (метициллин-резистентные), *Staphylococcus coagulase-negative* methi-R (коагулазонегативные метициллин-резистентные).

-*Аэробные грамотрицательные микроорганизмы*: *Alcaligenes xylosoxidans*.

-*Анаэробные микроорганизмы*: *Bacteroides thetaiotaomicron*.

-*Другие микроорганизмы*: *Mycobacterium avium*.

Резистентность

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

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

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

-Аэробные грамположительные микроорганизмы: Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

-Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, 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 после приема внутрь, прием пищи мало влияет на его абсорбцию. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99-100 %. После однократного приема 500 мг левифлоксацина максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 1-2 ч и составляет $5,2 \pm 1,2$ мкг/мл. Фармакокинетика левифлоксацина является линейной в диапазоне от 50 до 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левифлоксацина в плазме крови при приеме 500 мг левифлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 ч.

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

На 10 день приема внутрь 500 мг левифлоксацина 2 раза в сутки C_{max} составляла $7,8 \pm 1,1$ мкг/мл, а C_{min} $3,0 \pm 0,9$ мкг/мл.

Распределение

Связь с белками сыворотки крови составляет 30-40 %. После однократного и повторного приема 500 мг левифлоксацина объем распределения левифлоксацина составляет, в среднем, 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 внутрь 500 мг левифлоксацина максимальные концентрации левифлоксацина в слизистой оболочке бронхов и жидкости эпителиальной выстилки достигались в течение 1 ч или 4 ч 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 крови, составляющими 1,1-1,8 и 0,8-3, соответственно. После 5 дней приема внутрь 500 мг левофлоксацина средние концентрации левофлоксацина через 4 ч 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 ч после приема препарата с коэффициентами пенетрации 2-5, по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Проникновение в альвеолярную жидкость

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

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. 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 ч 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 сутки в течение 3-х дней, средняя концентрация левофлоксацина в ткани предстательной железы составляла 8,7 мкг/г, среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляло 1,84.

Концентрации в моче

Средние концентрации в моче через 8-12 ч 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 ± 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 у отдельных групп пациентов

Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и у 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 (C_{IR}) уменьшаются, а T_{1/2} увеличивается.

Фармакокинетика при почечной недостаточности после однократного приема внутрь 500 мг препарата.

КК (мл/мин)	<20	20-49	50-80
C _{IR} (мл/мин)	13	26	57
T _{1/2} (ч)	35	27	9

Показания к применению

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

- внебольничная пневмония;
- госпитальная пневмония (для дозировки 750 мг);
- осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит;
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.

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

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита;
- неосложненный цистит.

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

Противопоказания

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

Ввиду отсутствия возможности деления таблетки надвое противопоказано применение препарата у пациентов с нарушениями функции почек:

- у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин при режиме дозирования с первоначальной дозой 250 мг/ 24 ч;
- у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин при режиме дозирования с первоначальной дозой 500 мг/24 ч и 500 мг/12 ч.

С осторожностью

- У пациентов, предрасположенных к развитию судорог [у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин] (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск гемолитических реакций при лечении хинолонами).
- У пациентов с нарушением функции почек с клиренсом креатинина 50-20 мл/мин (также см. раздел «Противопоказания»).
- У пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; у пациентов женского пола; у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. разделы «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические препараты, например, глибенкламид или препараты инсулина (возрастает риск гипогликемии).
- У пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск возникновения аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина).
- У пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов пожилого возраста, у пациентов после трансплантации, а также при сопутствующем применении глюкокортикостероидов (повышенный риск развития тендинитов и разрыва сухожилий).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Левифлоксацин противопоказан для применения у беременных и кормящих грудью женщин.

Способ применения и дозы

Способ применения

Таблетки препарата Левифлоксацин 250 мг, 500 мг или 750 мг принимают внутрь один или два раза в сутки. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). Препарат можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи, так как прием пищи не влияет на абсорбцию препарата (см. раздел «Фармакокинетика»).

Препарат следует принимать не менее чем через 2 часа до или через 2 часа после приема препаратов, содержащих магний и/или алюминий, железо, цинк или сульфат (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Пропуск приема одной или нескольких доз препарата

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

Дозы и продолжительность лечения

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

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

- Внебольничная пневмония: по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1-2 раза в сутки (соответственно по 500-1000 мг левифлоксацина) -7-14 дней.

Внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-умеренно чувствительные/-чувствительные/-резистентные), *Haemophilus*

influenza, Haemophilus parainfluenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, - по 1 таблетке 750 мг 1 раз в сутки – 5 дней.

- *Госпитальная пневмония*: по 1 таблетке 750 мг 1 раз в сутки - 7-14 дней.

- *Осложнённые инфекции мочевыводящих путей*: по 2 таблетки 250 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.

При лечении осложненных инфекций мочевыводящих путей, вызванных Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, и острого пиелонефрита, вызванного Escherichia coli, включая случаи с сопутствующей бактериемией, - по 1 таблетке 750 мг 1 раз в сутки 5 дней.

- *Пиелонефрит*: по 2 таблетки 250 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 7-10 дней.

- *Хронический бактериальный простатит*: по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 28 дней.

- *Инфекции кожных покровов и мягких тканей*: по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1-2 раза в сутки (соответственно по 500-1000 мг левофлоксацина) - 7-14 дней. При осложненных инфекциях кожных покровов и мягких тканей: по 1 таблетке 750 мг 1 раз в сутки - 10-14 дней.

- *Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза*: по 1 таблетке 500 мг 1-2 раза в сутки (соответственно по 500-1000 мг левофлоксацина) - до 3-х месяцев.

- *Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения*: по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 1 раз в сутки в течение до 8 недель.

- *Острый синусит*: по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 10-14 дней; по 1 таблетке 750 мг 1 раз в сутки - 5 дней.

- *Обострение хронического бронхита*: по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 7-10 дней.

- *Неосложнённый цистит*: по 1 таблетке 250 мг 1 раз в сутки (соответственно по 250 мг левофлоксацина) - 3 дня.

Режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек (КК \leq 50 мл/мин) Левофлоксацин выводится преимущественно почками, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек требуется снижение дозы препарата (см. таблицу ниже).

КК	Режим дозирования таблеток Левофлоксацин
----	--

	Рекомендуемая доза при КК>50 мл/мин по 250 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК>50 мл/мин по 500 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК>50 мл/мин по 500 мг/12 ч	Рекомендуемая доза при КК>50 мл/мин по 750 мг/24 ч
50-20 мл/мин	прием препарата противопоказан (см.раздел «Противопоказания»)	начальная доза: 500 мг; затем по 250 мг/24 ч	начальная доза: 500 мг; затем по 250 мг/12 ч	по 750 мг/48ч
19-10 мл/мин	прием препарата противопоказан (см.раздел «Противопоказания»)	прием препарата противопоказан (см.раздел «Противопоказания»)	прием препарата противопоказан (см.раздел «Противопоказания»)	начальная доза: 750 мг; затем по 500 мг/48 ч
<10мл/мин (включая Гемодиализ и ПАПД ¹)	прием препарата противопоказан (см.раздел «Противопоказания»)	прием препарата противопоказан (см.раздел «Противопоказания»)	прием препарата противопоказан (см.раздел «Противопоказания»)	начальная доза: 750 мг; затем по 500 мг/48 ч

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

Режим дозирования у пациентов с нарушениями функции печени

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

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста

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

Побочные действия

Указанные ниже побочные эффекты представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$), неуточненная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Нарушения со стороны сердца:

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: лейкопения, эозинофилия.

Редко: нейтропения, тромбоцитопения.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, головокружение.

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

Редко - парестезия, судороги (см. раздел «Особые указания»).

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия (см. раздел «Особые указания»), дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая потерю обоняния, обморок, повышение внутричерепного давления (доброкачественная внутричерепная гипертензия, псевдоопухоль мозга).

Нарушения со стороны органа зрения:

Редко: расплывчатость видимого изображения.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): преходящая потеря зрения, увеит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

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

Редко: звон в ушах.

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

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

Нечасто: одышка.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: диарея, рвота, тошнота.

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

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

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

Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после 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*) (см. раздел «Особые указания»).

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия. Этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения и может носить двухсторонний характер (см. раздел «Особые указания»)), разрыв связок, разрыв 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, тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин (см. раздел «Особые указания»).

Инфекционные и паразитарные заболевания

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 (включая боль в спине, груди и конечностях).

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 приема первой дозы препарата.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Нечасто: повышение концентрации билирубина в крови.

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

Нарушения психики

Часто: бессонница.

Нечасто: чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания.

Редко: психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, агитация (возбуждение), нарушения сна, ночные кошмары.

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

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам

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

Передозировка

Симптомы передозировки

Исходя из данных, полученных в токсикологических исследованиях левофлоксацина у животных, важнейшими ожидаемыми симптомами острой Передозировки левофлоксацином являются симптомы со стороны центральной нервной системы (нарушения сознания, включая спутанность сознания, головокружение и судороги).

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

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

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

Лечение передозировки

В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторинг электрокардиограммы. Лечение симптоматическое.

В случае острой передозировки показано промывание желудка и введение антацидов для защиты слизистой оболочки желудка. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия, требующие осторожности

С препаратами, содержащими магний, алюминий, железо и цинк, диданозином
Препараты, содержащие двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли цинка и железа (лекарственные препараты для лечения анемии), магний - и/или алюминий содержащие препараты (такие как антациды), 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 препарата Левофлоксацин.

Соли кальция оказывают минимальный эффект на абсорбцию левофлоксацина при его приеме внутрь.

С сукральфатом

Действие левофлоксацина 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 препаратами из группы нестероидных противовоспалительных средств, снижающими порог судорожной активности головного мозга.

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено. Однако при одновременном приеме хинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов и других препаратов, снижающих порог судорожной готовности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной готовности мозга. Концентрация левофлоксацина при одновременном приеме фенбуфена повышается только на 13 %.

С непрямыми коагулянтами

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 непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.

С пробеницидом и циметидином

При одновременном применении лекарственных препаратов, нарушающих почечную канальцевую секрецию левофлоксацина, таких как пробеницид 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 увеличивает 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 повышают риск разрыва сухожилий.

С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT

Левифлоксацин, 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

Результаты, проведенных клинико-фармакологических исследований по изучению возможных фармакокинетических взаимодействий левифлоксацина с дигоксином, глибенкламидом, ранитидином, варфарином показали, что фармакокинетика левифлоксацина 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 комбинированной терапии.

Риск развития резистентности

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

Метициллин-резистентный золотистый стрептококк

Имеется высокая вероятность того, что метициллин-резистентный золотистый стрептококк будет резистентным к фторхинолонам, включая левифлоксацин. Поэтому левифлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метициллин-резистентным золотистым стрептококком, в случае если лабораторные анализы не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левифлоксацину.

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

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

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Как и другие хинолоны, левофлоксацин должен с большой осторожностью применяться у пациентов с предрасположенностью к судорогам. К таким пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями центральной нервной системы, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно получающие препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты или другие препараты, понижающие порог судорожной готовности такие как теофиллин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При развитии судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

Псевдомембранозный колит

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

Тендинит и разрыв сухожилий

При применении хинолонов, включая левофлоксацин, редко наблюдается тендинит, который иногда может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие, и может быть двусторонним. Этот побочный эффект может развиваться в течение 48 часов 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 сухожилий может повышаться при одновременном применении глюкокортикостероидов. Кроме этого, у пациентов после трансплантации повышен риск развития тендинитов, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении фторхинолонов данной категории пациентов. У пациентов с нарушениями функции почек суточную дозу следует скорректировать на основании клиренса креатинина.

Пациентам следует рекомендовать оставаться в покое при появлении первых признаков тендинитов или разрывов сухожилий, и обратиться к лечащему врачу. При подозрении на развитие тендинита или разрыв сухожилия следует немедленно прекратить лечение препаратом и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызвать серьезные, потенциально летальные реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок), даже при применении начальных доз (см. раздел «Побочное действие»).

Пациентам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Тяжелые буллезные реакции

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как левофлоксацин экскретируется главным образом почками, у пациентов с нарушением функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что больные этой группы часто отмечают нарушения функции почек.

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 часов после окончания лечения левофлоксацином подвергаться без особой необходимости сильно солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий).

Суперинфекция

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

Удлинение интервала QT

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, получавших фторхинолоны, включая левофлоксацин.

При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов с некорректированными электролитными нарушениями (с

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

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

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

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

Гипо- и гипергликемия (дисгликемия)

Как и при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии. На фоне терапии левофлоксацином дисгликемия чаще возникала у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или инсулином. При применении левофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость) (см. раздел «Побочное действие»). 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, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Периферическая невропатия

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 неблагоприятные, реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведения искусственной вентиляции легких, и смертельный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациента с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел «Побочное действие»).

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 человек. Лечащие врачи должны обращаться к национальным и/или международным документам, которые отражают выработанную общими усилиями точку зрения по лечению сибирской язвы.

Психотические реакции

Психотические реакции, включая суицидальные мысли/попытки, отмечались у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, иногда после приема разовой дозы. В случае развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и назначить

соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

Следует с осторожностью назначить препарат пациентам с психозами или пациентами, имеющим в анамнезе психические заболевания.

При развитии таких реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Нарушение зрения

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

Влияние на лабораторные тесты

У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительный результат, который следует подтверждать более специфическими методами.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 750 мг.

По 3, 5, 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 контурную ячейковую упаковку по 3, 5, 7, 10 таблеток или 2 контурные

ячейковые упаковки по 5 или 7 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес предприятия-производителя/организация, принимающая претензии:

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»,
305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18,
тел./факс: (4712) 34-03-13,
www.pharmstd.ru