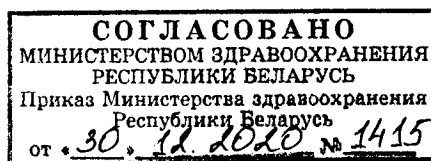


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
Лефлукс, раствор для инфузий 5 мг/мл
(в контейнерах полимерных)

Название лекарственного средства. Лефлукс, раствор для инфузий 5 мг/мл.

Международное непатентованное название. Levofloxacin

Химическое название. Гемигидрат(-)-(S)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо [1,2,3,-де-]-1,4-бензоксазин-6-карбоксилевой кислоты

Общая характеристика. Лекарственное средство представляет собой прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета

Состав лекарственного средства: действующее вещество – левофлоксацин;
100 мл раствора содержит 500 мг левофлоксацина (в виде левофлоксацина гемигидрата);
вспомогательные вещества: натрия хлорид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций

Форма выпуска. Раствор для инфузий 5 мг/мл. Прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета с рН 4,0 - 6,0 и осмоляльностью 293 – 359 мОсмоль/кг.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Антибактериальные средства, производные хинолона. Фторхинолоны.
Код АТХ. J01MA12

Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Левофлоксацин – синтетический антибиотик широкого спектра действия из группы фторхинолонов, который является S(-) энантиомером рацемического действующего вещества офлоксацина.

Механизм действия

Как и другие противомикробные средства фторхинолонового класса, левофлоксацин воздействует на комплекс ДНК-гиразы и топоизомеразы IV.

Связь между ФК и ФД

Степень бактерицидной активности левофлоксацина зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке (C_{max}) или площади под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

Механизм резистентности

Резистентность к левофлоксацину развивается за счет поэтапной мутации места-мишени в обоих топоизомеразах II типа, ДНК-гиразе и топоизомеразе IV. В изменении чувствительности к левофлоксацину могут участвовать и другие механизмы резистентности, такие как изменение проницаемости клеточной стенки (распространен у *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюкс из клетки.

Отмечается перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Однако вследствие механизма действия перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими классами противомикробных средств, как правило, отсутствует.

Пограничные значения

Рекомендованные EUCAST (Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным средствам) пограничные значения МИК для левофлоксацина, которые разделяют организмы на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные представлены в таблице, содержащей результаты МИК теста (мг/л).

Клинические пограничные значения МИК EUCAST для левофлоксацина (версия 2.0, 01.01.2012 г.)

| Патоген | Чувствительный | Резистентный |
|---|----------------|--------------|
| Enterobacteriaceae spp. | ≤ 1 мг/л | > 2 мг/л |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | ≤ 1 мг/л | > 2 мг/л |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | ≤ 1 мг/л | > 2 мг/л |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤ 1 мг/л | > 2 мг/л |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ | ≤ 2 мг/л | > 2 мг/л |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> | ≤ 1 мг/л | > 2 мг/л |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^{2,3} | ≤ 1 мг/л | > 1 мг/л |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ³ | ≤ 1 мг/л | > 1 мг/л |
| Неспецифические пограничные значения ⁴ | ≤ 1 мг/л | > 1 мг/л |

1 – Пограничные значения для левофлоксацина соответствуют клиническим высоким дозам.
2 – Может развиваться резистентность к низким уровням фторхинолонов (МИК для ципрофлоксацина 0,12-0,5 мг/мл), однако не имеется данных, подтверждающих клиническую значимость этой резистентности при лечении инфекций дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*.
3 – Штаммы со значениями МИК выше указанных пограничных значений резистентности очень редки или пока не отмечались. Идентификацию и испытания на чувствительность к противомикробным средствам для подобных изолятов следует повторить и в случае подтверждения результатов выслать изолят в контрольную лабораторию. Изоляты с подтвержденными МИК выше указанных пограничных значений резистентности должны сообщаться как резистентные до тех пор, пока для таких штаммов не будут получены данные по клинической реакции.
4 – Пограничные значения относятся к пероральной дозе 500 мг 1-2 раза и внутривенной дозе 500 мг 1-2 раза.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Протокол заседания Экспертного
комитета по лекарственным средствам
Республики Беларусь

Распространенность резистентности среди конкретного вида может различаться в зависимости от географического региона и сезона, а потому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что пригодность использования препарата вызывает вопросы хотя бы в некоторых случаях, рекомендуется обратиться за консультацией в экспертный орган.

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы

- Bacillus anthracis*
- Staphylococcus aureus* метициллин-чувствительные
- Staphylococcus saprophyticus*
- Streptococci, группа C и G*
- Streptococcus agalactiae*
- Streptococcus pneumoniae*
- Streptococcus pyogenes*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

- Eikenella corrodens*
- Haemophilus influenzae*
- Haemophilus parainfluenzae*
- Klebsiella oxytoca*
- Moraxella catarrhalis*
- Pasteurella multocida*
- Proteus vulgaris*
- Providencia rettgeri*

Анаэробные микроорганизмы

Peptostreptococcus

Другие микроорганизмы

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus метициллин-резистентные*

Coagulase negative *Staphylococcus spp*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Анаэробные микроорганизмы

Bacteroides fragilis

Устойчивые микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecium

* – устойчивый к метициллину *S. aureus* может иметь устойчивость к фторхинолонам, в том числе левофлоксацину.

Фармакокинетика.

Всасывание

При приеме внутрь левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 1-2 ч. Абсолютная биодоступность около 99-100 %. Прием пищи оказывает небольшой эффект на всасывание левофлоксацина.

Состояние насыщения достигается в течение 48 часов после приема 500 мг левофлоксацина один или два раза в день.

Распределение

Около 30-40 % левофлоксацина вступает в связь с белками сыворотки.

Объем распределения левофлоксацина составляет в среднем 100 л после однократного и многократного внутривенного введения 500 мг, что указывает на хорошее проникновение лекарственного средства в органы и ткани организма человека.

Проникновение в ткани и жидкости организма

Было показано, что левофлоксацин проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиального слоя, альвеолярные макрофаги, ткани легких, кожу (содержимое волдырей), ткани простаты и мочу.

Однако левофлоксацин плохо проникает в цереброспинальную жидкость.

Метаболизм

Левофлоксацин подвергается метаболизму в очень малой степени, его метаболиты дезметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина составляют < 5 % дозы, выводимой с мочой.

Левофлоксацин стереохимически стабилен и не подвергается хиральной инверсии.

Выведение

После перорального и внутривенного введения левофлоксацин выводится из плазмы крови относительно медленно ($t_{1/2}$: 6-8 ч). Выведение осуществляется преимущественно через почки (более 85 % принятой дозы).

Общий клиренс левофлоксацина после однократного введения 500 мг составлял $175 \pm 29,2$ мл/мин.

Больших различий в фармакокинетике после перорального и внутривенного введения левофлоксацина нет, предполагается, что оба пути взаимозаменяемы.

Линейность

Фармакокинетика левофлоксацина подчиняется линейной зависимости в диапазоне доз от 50 до 1000 мг.

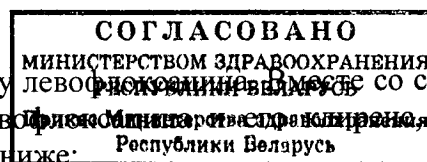
Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек влияет на фармакокинетику левофлоксацина. При снижении функции почек уменьшается выведение почками левофлоксацина, а период полувыведения увеличивается, как показано в таблице ниже:

Фармакокинетика при почечной недостаточности после однократного приема внутрь в дозе 500 мг

| | | | |
|--------------------|------|-------|-------|
| Cl_{cr} (мл/мин) | < 20 | 20-49 | 50-80 |
| Cl_R (мл/мин) | 13 | 26 | 57 |
| $T_{1/2}$ (ч) | 35 | 27 | 9 |



Больные пожилого возраста

Существенных различий в фармакокинетике левофлоксацина между молодыми и пожилыми пациентами нет, за исключением различий связанных с изменениями клиренса креатинина.

Различия между представителями разного пола

Раздельный анализ, проведенный среди мужчин и женщин, выявил несущественные различия в фармакокинетике левофлоксацина между представителями разного пола. Доказательств того, что эти различия имеют клиническое значение, нет.

Доклинические данные по безопасности

В доклинических исследованиях не выявлено специфических рисков здоровью человека (стандартные исследования токсичности при однократном и многократном введении, канцерогенного потенциала, репродуктивной и эмбриофетальной токсичности).

Левофлоксацин не вызывал нарушений фертильности или репродуктивной способности у крыс и его единственное влияние на плод заключалось в задержке созревания вследствие материнской токсичности.

Левофлоксацин не индуцировал мутации генов в клетках бактерий или млекопитающих, но вызывал хромосомные aberrации в клетках легких китайских хомяков *in vitro*. Этот эффект может быть объяснен ингибированием топоизомеразы II. В тестах *in vivo* (микроядерный, сестринского хроматидного обмена, незапланированного синтеза ДНК, определения частоты доминантных леталей) не было выявлено какого-либо генотоксического потенциала.

Исследования на мышах показали, что левофлоксацин обладает фототоксическим действием только в очень высоких дозах.

Левофлоксацин не проявлял генотоксический потенциал в тестах на фотомутагенность, а также уменьшал рост опухолей при изучении фотоканцерогенности.

Как и другие фторхинолоны, левофлоксацин оказывал влияние на хрящ (пузырение, образование кавитаций) у крыс и собак. Эти явления были более выражены у молодых животных.

Показания к применению

Лефлоркс, раствор для инфузий, показан для лечения следующих инфекций у взрослых:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Левфлокс следует применять в случае вышеуказанных инфекций только тогда, когда антибиотики, которые стандартно рекомендуются для первоначального лечения этих инфекций, не могут быть использованы.

- острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- хронический бактериальный простатит;
- ингаляционная форма сибирской язвы: постэкспозиционная профилактика и лечение.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных лекарственных средств.

Способ применения и дозы

Левфлокс раствор для инфузий назначают в виде медленной внутривенной инфузии один или два раза в день. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

Продолжительность инфузии раствора левофлоксацина 500 мг (100 мл) или 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 мин, в случае введения левофлоксацина (50 мл с 250 мг левофлоксацина) продолжительность инфузии должна составлять не менее 30 мин.

Через несколько дней после внутривенного введения препарата в зависимости от состояния больного можно перейти на прием препарата перорально (таблетки 250 мг или 500 мг). Учитывая биоэквивалентность пероральной и парентеральной форм, можно применять ту же самую дозу.

Больные с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин)

| Показание | Суточные дозы (в зависимости от тяжести заболевания) | Общая продолжительность лечения ¹ (в зависимости от тяжести заболевания) |
|---|--|--|
| Внебольничная пневмония | 500 мг 1-2 раза в сутки | 7-14 дней |
| Острый пиелонефрит | 500 мг 1 раз в сутки | 7-10 дней |
| Осложненные инфекции мочевыводящих путей | 500 мг 1 раз в сутки | 7-14 дней |
| Хронический бактериальный простатит | 500 мг 1 раз в сутки | 28 дней |
| Инфекции кожи и мягких тканей | 500 мг 1-2 раза в сутки | 7-14 дней |
| Ингаляционная форма сибирской язвы | 500 мг 1 раз в сутки | 8 недель |

1 – продолжительность терапии включает в себя внутривенное плюс пероральное лечение. Время, чтобы перейти от внутривенного на пероральное лечение, зависит от клинической ситуации, как правило, от 2 до 4 дней.

Особые группы населения

Больные с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин)

| | Режим дозирования | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 250 мг/24 ч | 500 мг/24 ч | 500 мг/12ч |
| Клиренс креатинина | первая доза: 250 мг | первая доза: 500 мг | первая доза: 500 мг |
| 50-20 мл/мин | затем: 125 мг/24 ч | затем: 250 мг/24 ч | затем: 250 мг/12 ч |
| 19-10 мл/мин | затем: 125 мг/48 ч | затем: 125 мг/24 ч | затем: 125 мг/12 ч |
| <10 мл/мин (в т. ч. гемодиализ и ПАПД) ¹ | затем: 125 мг/48 ч | затем: 125 мг/24 ч | затем: 125 мг/24 ч |

1 – после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введение дополнительных доз.

Больные с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушенной функцией печени коррекция дозы не требуется, поскольку левофлоксацин не подвергается существенному метаболизму в печени и выводится, главным образом, почками.

Пожилые больные

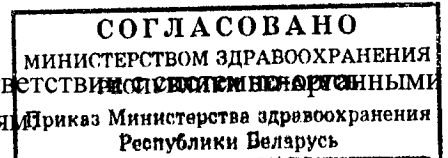
Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется, за исключением случаев, когда коррективка производится из-за нарушений функции почек (см. «Тендинит и разрыв сухожилий» и «Нарушения со стороны сердца и сосудов» в разделе «Меры предосторожности»).

Дети

Лефлокс противопоказан детям и подросткам до 18 лет.

Побочное действие.

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии со системными классами и частотой встречаемости по следующим категориям:



| Частота | Появление побочных эффектов |
|----------------------------|---|
| <i>часто:</i> | менее чем у 1 человека из 10 |
| <i>не часто:</i> | менее чем у 1 человека из 100 |
| <i>редко:</i> | менее чем у 1 человека из 1 000 |
| <i>очень редко:</i> | менее чем у 1 человека из 10 000 |
| <i>частота неизвестна:</i> | невозможно рассчитать по имеющимся данным |

Инфекции и инвазии

Не часто: грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Не часто: увеличение числа эозинофилов, уменьшение числа лейкоцитов.

Редко: нейтропения; тромбоцитопения, что может сопровождаться усилением кровоточивости.

Очень редко: агранулоцитоз.

Частота неизвестна: гемолитическая анемия, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности.

Частота не известна: анафилактический шок, анафилактоидный шок.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Редко: гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом

Частота неизвестна: анорексия, гипергликемия, гипогликемическая кома.

Психические нарушения*

Не часто: бессонница, раздражительность.

Редко: аномальные мечты, кошмарные сновидения, психические нарушения с галлюцинациями и паранойей, тревога, депрессия, спутанность сознания, возбуждение.

Очень редко: нарушения психики и поведения с причинением себе вреда включая суицидальные мысли и попытки суицида (см. раздел «Меры предосторожности»), галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы*

Не часто: сонливость, головная боль, головокружение.

Редко: парестезия, судороги, тремор.

Очень редко: сенсорная или сенсомоторная периферическая нейропатия, дисгевзия, включая потерю вкусовых ощущений, нарушение восприятия запахов, включая потерю обоняния.

Частота неизвестна: экстапирамидные нарушения, обмороки, повышение внутричерепного давления, дискинезия,

Нарушения со стороны органа зрения*

Очень редко: нарушение зрения в виде расплывчатости видимого изображения.

Частота неизвестна: потеря зрения, увеит.

Нарушения со стороны органа слуха*

Не часто: вертиго.

Редко: потеря слуха, снижение слуха.

Частота неизвестна: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца**

Редко: тахикардия, ощущение сердцебиений.

Частота неизвестна: желудочковая тахикардия, которая может привести к остановке сердца; желудочковая аритмия с torsade de pointes (преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT), удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: флебит.

Редко: снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки

Редко: бронхоспазм, одышка.

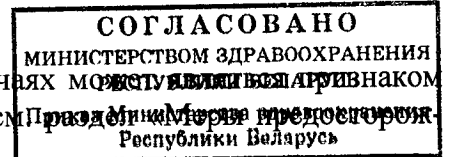
Очень редко: аллергический пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота, панкреатит.

Не часто: рвота, боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор.

Редко: диарея с примесью крови, которая в очень редких случаях может являться признаком воспаления кишечника и даже псевдомембранозного колита (см. Приложение «Меры предосторожности»).



Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности ферментов печени (например, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы).

Не часто: повышение уровня билирубина в крови.

Очень редко: гепатит.

Частота неизвестна: желтуха и тяжелые повреждения печени, в том числе случаи острой печеночной недостаточности, особенно у пациентов с серьезными основными заболеваниями.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Не часто: сыпь, зуд, гипергидроз.

Редко: крапивница.

Очень редко: реакции фотосенсибилизации.

Частота неизвестна: тяжелые высыпания на коже с образованием пузырей, например, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксудативная многоформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

Общим реакциям гиперчувствительности могут иногда предшествовать более легкие кожные реакции. Названные выше реакции могут развиваться уже после первой дозы через несколько минут или часов после введения лекарственного средства.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани*

Не часто: артралгия, миалгия.

Редко: поражения сухожилий (включая тендинит), мышечная слабость.

Частота неизвестна: рабдомиолиз, разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Не часто: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Редко: острая почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения*

Часто: реакции в месте инфузии (боль, покраснения кожи).

Не часто: астения.

Очень редко: повышение температуры тела.

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

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам:

- экстрапирамидальные симптомы и другие расстройства мышечной координации;
- васкулит;
- приступы порфирии у больных, уже страдающих этим заболеванием.

*Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на одну или несколько систем организма человека и органы чувств (включая

нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска.

**Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечного клапана у пациентов, принимавших фторхинолоны.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения оптимального соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Центр Минздрава по регистрации лекарственных препаратов
Республики Беларусь

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, а также к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства;
- эпилепсия;
- поражения сухожилий, связанные с приемом хинолонов в анамнезе;
- псевдомембранозный колит;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность и лактация.

Передозировка

Важнейшие ожидаемые симптомы (признаки) ошибочной передозировки левофлоксацином проявляются со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, головокружение, нарушения сознания и приступы судорог по типу эпилептических, галлюцинации и тремор). Кроме того, могут отмечаться желудочно-кишечные расстройства (например, тошнота) и эрозивные поражения слизистых оболочек.

В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных супратерапевтическими дозами левофлоксацина, было показано удлинение интервала QT.

Лечение: симптоматическое. В связи с риском удлинения интервала QT рекомендуется мониторинг ЭКГ.

Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

Меры предосторожности

Следует избегать применения левофлоксацина у пациентов, в анамнезе которых имеется развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон- или фторхинолон-содержащих лекарственных средств. Лечение таких пациентов левофлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза/риск.

При появлении первых признаков или симптомов каких-либо серьезных неблагоприятных реакций следует сразу прекратить лечение.

Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции.

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающиеся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, с воздействием на одну или несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. При появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции, следует немедленно прекратить прием левофлоксацина и обратиться к врачу.

Рекомендовать пациентам при появлении первых признаков или симптомов каких-либо серьезных побочных реакций (например, отек или боль в области сухожилий, суставные и мышечные боли, жжение, ощущение покалывания, слабость или боль в конечностях, спутанность сознания, судороги, сильная головная боль или галлюцинации) сразу же прекратить лечение и обратиться к врачу.

Лефлокс нельзя применять для лечения детей и подростков ввиду вероятности поражения суставных хрящей.

При лечении лиц пожилого возраста следует иметь в виду, что больные этой группы часто страдают нарушениями функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При очень тяжелом воспалении легких, вызванном пневмококками, Лефлокс может не дать оптимального терапевтического эффекта. Госпитальные инфекции, вызванные определенными возбудителями (*P. aeruginosa*), могут потребовать комбинированного лечения.

Устойчивый к метициллину *S. aureus* может иметь устойчивость к фторхинолонам (в том числе к левофлоксацину). Поэтому в случае известной или подозреваемой инфекции, вызванной метициллин-резистентным стафилококком (MRSA), левофлоксацин не рекомендуется для лечения до получения результатов исследования чувствительности микроорганизма к левофлоксацину.

Резистентность *E. coli* – является наиболее распространенной причиной инфекций мочевых путей – к фторхинолонам варьирует в разных странах. Врачам следует учитывать местную информацию о распространенности резистентности кишечной палочки к фторхинолонам.

Продолжительность инфузий

Следует строго придерживаться рекомендуемой продолжительности введения, которая должна составлять не менее 60 минут (100 мл инфузионного раствора). Опыт применения левофлоксацина показывает, что во время инфузий может наблюдаться усиленное сердцебиение и транзиторное падение артериального давления. В редких случаях сильное падение артериального давления может стать причиной сосудистого коллапса. Если во время введения левофлоксацина наблюдается выраженное падение артериального давления, вливание немедленно прекращают.

Пациенты, предрасположенные к судорогам. Лефлокс противопоказан пациентам с эпилепсией (как и все остальные лекарственные средства класса фторхинолонов). Лечение лекарственным средством Лефлокс следует проводить с особой осторожностью у пациентов, предрасположенных к судорогам в связи с возможностью развития приступа. Судорожная готовность может повышаться и при одновременном применении с фенбуфеном и сходными с ним нестероидными противовоспалительными средствами или теофиллином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При возникновении судорог лечение должно быть прекращено.

Псевдомембранозный колит. Диарея, особенно тяжелая, стойкая и/или кровавая во время или после окончания (в том числе через несколько недель после лечения) левофлоксацином, может быть признаком заболевания, вызванного *Clostridium difficile* (CDDA). Тяжесть заболевания может варьировать от легкой формы до тяжелой (опасной для жизни). Наиболее тяжелой формой является псевдомембранозный колит. Этот диагноз важно рассматривать, если у пациентов во время или после лечения левофлоксацином развивается тяжелая диарея. Если CDDA подозревается или подтверждается, лечение левофлоксацином необходимо немедленно прекратить и назначить соответствующую терапию. В таких случаях противопоказаны лекарственные средства, которые ингибируют перистальтику.

СОГЛАСОВАНО
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Тендинит и разрыв сухожилий. Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами, а также в случае приема левофлоксацина в суточной дозе 1000 мг. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек) следует прекратить прием левофлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

Реакции гиперчувствительности. Левофлоксацин может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности вплоть до фатальных (ангионевротический отек и анафилактический шок) в том числе и после первой дозы. Лечение следует прекратить немедленно и обратиться к врачу.

Тяжелые буллезные реакции. На фоне применения левофлоксацина наблюдались случаи тяжелых буллезных реакций со стороны кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если отмечаются какие-либо изменения на коже и/или слизистых, прежде чем продолжать лечение.

Печеночная недостаточность

Отмечены случаи некроза печени вплоть до угрожающих жизни состояний в особенности у пациентов с тяжелыми предшествующими заболеваниями, например сепсисом. При развитии симптомов печеночной недостаточности (анорексия, желтуха, темная моча, зуд) пациентам рекомендуется прекратить применение лекарственного средства и обратиться к лечащему врачу.

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

Профилактика фотосенсибилизации. Несмотря на то, что фотосенсибилизация отмечается при применении левофлоксацина очень редко, во избежание ее больным не рекомендуется подвергаться без особой нужды сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, пребывание на солнце в высокогорной местности или посещение солярия) во время лечения и в течение 48 часов после его отмены.

Суперинфекция. Длительное лечение левофлоксацином может привести к росту нечувствительных микроорганизмов. В случае суперинфекции во время лечения следует принимать соответствующие меры.

Нарушения со стороны сердца и сосудов.

Удлинение интервала QT.

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, применявших фторхинолоны, в том числе левофлоксацин.

Следует проявлять осторожность при применении фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, пациентами с известными факторами риска для удлинения интервала QT, такими как, например:

- пожилой возраст;
- женский пол;
- нарушенный электролитный баланс (например, гипокалиемия, гипомagneмия);
- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- заболевание сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия);

■ одновременное использование лекарственных средств, о которых известно, что они удлиняют интервал QT (например, противоаритмические лекарственные средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды) (см. разделы «Способы применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность сердечного клапана.

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов. Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел «Побочное действие»).

Фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии у пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к их развитию:

- одновременно аневризма и расслоение аорты, и регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, патология соединительной ткани, такая как синдром Марфана или Элерса-Данлоса синдром, Тернера синдром, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит), либо
- аневризма и расслоение аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена), либо
- регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, и ее разрыв, может быть повышен у пациентов, одновременно принимающих системные кортикостероиды.

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, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Больные с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Больные с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут реагировать на фторхинолоны с разрушением эритроцитов (гемолиз). В связи с этим, лечение таких больных левофлоксацином следует проводить с большой осторожностью.

Дисгликемия. Как и в случае применения других хинолонов, на фоне левофлоксацина были зарегистрированы колебания уровня глюкозы в крови, включая гипер- и гипогликемию, как правило, у пациентов с сахарным диабетом, получающих оральные противодиабетические средства (например, глибенкламид) или инсулин. Имеются сообщения о случаях гипогликемической комы. Поэтому у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Периферическая нейропатия. Зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приведшей к парестезии, гипестезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости у пациентов, принимавших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые применяют левофлоксацин, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развились симптомы нейропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Обострение миастении. Фторхинолоны, включая левофлоксацин, могут привести к нервно-мышечной блокаде и усилить мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Были зарегистрированы серьезные побочные эффекты (включая смерть или потребность в респираторной поддержке) на фоне применения фторхинолонов у пациентов с

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства Здравоохранения
Республики Беларусь

миастения гравис. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется применять у пациентов с миастения гравис в анамнезе.

Психотические реакции. При применении хинолонов, включая левофлоксацин, сообщалось о развитии психотических реакций, которые в очень редких случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и нарушений поведения с причинением себе вреда (иногда после приема разовой дозы левофлоксацина (см. раздел «Побочные действия»). При развитии таких реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Нарушения зрения. Если у пациента наблюдается затуманенное зрение или другие побочные эффекты со стороны глаз, следует немедленно обратиться к офтальмологу.

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К. При совместном применении левофлоксацина с антагонистами витамина К рекомендуется контролировать свертываемость крови в связи с повышенным риском кровотечений.

Влияние на результаты лабораторных исследований. Прием левофлоксацина может дать ложноположительные результаты. Возможно возникновение необходимости в подтверждении положительных результатов анализа на наличие опиатов более специфическими методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост микобактерий туберкулеза и приводить к ложноотрицательным результатам бактериологической диагностики туберкулеза.

Сведения о количестве натрия. Данный препарат содержит 15,4 ммоль (354 мг) натрия в 100 мл, что составляет 18% от рекомендованного ВОЗ максимального потребления соли 2 г в день. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Беременность и лактация

Имеется ограниченное количество данных о применении левофлоксацина у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямую или косвенную репродуктивную токсичность.

Однако при отсутствии данных на людях и при наличии экспериментальных данных, свидетельствующих о существовании опасности повреждения хрящей растущего организма вследствие воздействия фторхинолонов, левофлоксацин не следует применять у беременных женщин.

Период лактации

Левофлоксацин противопоказан кормящим женщинам. Существует недостаточно информации о выделении левофлоксацина в молоко. Однако другие фторхинолоны попадают в материнское молоко. При отсутствии данных на людях и в связи с тем, что экспериментальные данные свидетельствуют об опасности повреждения хрящей растущего организма фторхинолонами, левофлоксацин не следует применять у кормящих женщин.

Влияние на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

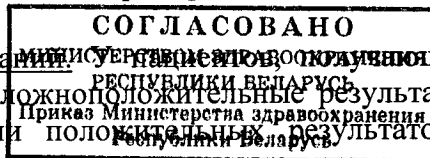
Следует соблюдать осторожность, учитывая возможность развития побочных эффектов – сонливости, спутанности сознания, головокружения, нарушений координации движений.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Имеются сообщения о выраженном снижении порога судорожной готовности при одновременном применении хинолонов и веществ, способных в свою очередь снижать церебральный порог судорожной готовности. В равной мере это касается также одновременного применения хинолонов и теофиллина, фенбуфена или сходных с ним нестероидных противовоспалительных средств (средства для лечения ревматических заболеваний).

Прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

При одновременном использовании антагонистов витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови. У пациентов, получавших одновременно левофлоксацин и антагонисты витамина К (например, варфарин) наблюдались увеличение коагуляционных показателей (протромбиновое время/МНО) и/или кровотечения, вплоть до тяжелых.



Почечный клиренс левофлоксацина слегка замедляется под действием циметидина (24 %) и пробеницида (34 %). Следует отметить, что это взаимодействие практически не имеет никакого клинического значения. Тем не менее, при одновременном применении лекарственных средств типа пробеницида и циметидина, блокирующих определенный путь выведения (канальцевую секрецию), лечение левофлоксацином следует проводить с осторожностью. Это касается, прежде всего, больных с ограниченной функцией почек.

Левофлоксацин слегка увеличивает период полувыведения циклоспорина (33 %).

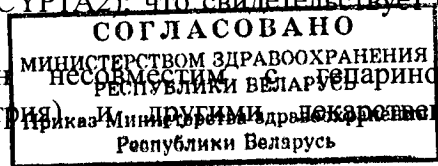
Лекарственные средства, о которых известно, что они удлиняют интервал QT

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует использовать с осторожностью в случае пациентов, принимающих лекарственные средства, о которых известно, что они удлиняют интервал QT (например, противоритмические лекарственные средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические средства) (см. «Нарушения со стороны сердца и сосудов» в разделе «Меры предосторожности»).

В клинических исследованиях было установлено, что фармакокинетика левофлоксацина не изменялась при совместном применении с дигоксином, глибенкламидом, ранитидином.

Фармакокинетические исследования показали, что левофлоксацин не оказывал никакого влияния на фармакокинетику теофиллина (субстрат для CYP1A2); что свидетельствует о том, что левофлоксацин не является ингибитором CYP1A2.

Фармацевтические взаимодействия. Левофлоксацин совместим с гепаринскими, щелочными растворами (например, бикарбонат натрия) и другими лекарственными препаратами.



Лекарственный препарат совместим со следующими инфузионными растворами:

- 0,9% раствор NaCl;
- 5% раствор глюкозы;
- раствор Рингера, содержащий 2,5% глюкозы;
- комбинированные растворы для парентерального питания (аминокислоты, глюкоза, электролиты)

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

Срок годности. 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска. По рецепту врача.

Упаковка. По 100 мл в контейнеры полимерные для инфузионных растворов.

Каждый полимерный контейнер вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пакет из полимерных и комбинированных материалов.

Для стационаров: Каждый полимерный контейнер помещают в пакет из полимерных и комбинированных материалов и укладывают вместе с инструкциями по медицинскому применению в количестве, соответствующем числу контейнеров полимерных, в ящики из картона гофрированного 100 мл по 60 упаковок.

Информация о производителе

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «Фармлэнд», Республика Беларусь

222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, к. 3

Тел./факс 8(017)3733190.