

## **Состав**

*діюча речовина:* левофлоксацин;

100 мл розчину містить левофлоксацину (у формі левофлоксацину гемігідрату) 500 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* прозорний розв'язок зеленувато-жовтого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Антибактериальні засоби групи хинолонов. Фторхинолоны. Левофлоксацин. Код АТХ J01M A12.

## **Фармакодинаміка**

Левофлоксацин - синтетичний антибактериальний препарат із групи фторхинолонов, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацина.

*Механізм дії.* Як антибактериальний препарат із групи фторхинолонов левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази і топоізомерази ІV.

*Соотношение фармакокинетики / фармакодинамика.* Степень бактериальной активности левофлоксацина зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке крови (max) или площади под фармакокинетической кривой (AUC) и МПК (МИК).

## *Механізм резистентності*

Устойчивость к левофлоксацину приобретается в виде ступенчатого процесса мутации целевого сайта в обоих типах топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Другие механизмы резистентности, такие как барьерное проникновения (распространено с *Pseudomonas*) и механизмы оттока, также

могут влиять на чувствительность к левофлоксацину.

Установлено перекрестную резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами.

Благодаря механизму действия обычно не существует перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими классами антибактериальных препаратов.

### *Предельные значения*

Рекомендуемые Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) предельные значения МИК для левофлоксацина, отделяющие чувствительные микроорганизмы от микроорганизмов с промежуточной чувствительностью (умеренно резистентных) и микроорганизмы с промежуточной чувствительностью от резистентных микроорганизмов, приведены в таблице 1 по тестированию МИК (мг / л) .

Таблица 1

*Клинические предельные значения МИК EUCAST для левофлоксацина (версия 2.0, 2012-01-01)*

Патоген	Чувствительные	Резистентные
Enterobacteriaceae	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Staphylococcus spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Staphylococcus pneumonia <sup>1</sup>	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Haemophilus influenzae <sup>2,3</sup>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Moraxella catarrhalis <sup>3</sup>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами <sup>4</sup>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

1. Пограничные значения касающиеся лечения левофлоксацином в высоких дозах.

2. Низкий уровень резистентности к фторхинолонам (МИК ципрофлоксацина - 0,12-0,5 мг / л) возможно, но нет доказательств клинического значения этой резистентности для инфекций дыхательных путей, вызванных Haemophilus influenzae.

3. Штаммы с величинами МИК, выше предельного значения, являются очень редкими или о них еще не сообщалось. Тесты на идентификацию и антимикробное чувствительность на любом таком изоляте следует повторить, и если результат будет подтвержден, направить изолят в соответствующую лабораторию. Хотя имеющиеся данные по клиническим ответам для подтвержденных изолятов с МИК выше текущего резистентного предельного значения, о них следует сообщить как о резистентных.

4. Пограничные значения применяются к пероральной дозе от 500 мг x 1 до 500 мг x 2 и внутривенной дозе от 500 мг x 1 до 500 мг x 2.

Распространенность резистентности может варьировать географически и со временем для отдельных видов. Желательно получать локальную информацию о резистентности микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обращаться за советом к специалисту, когда местная распространенность резистентности такова, что польза препарата, по меньшей мере для некоторых типов инфекций, сомнительна.

#### *Антибактериальный спектр*

##### Обычно чувствительные виды

##### Аэробные грамположительные бактерии

*Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метициллинчувливый, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* группы C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

##### Аэробные грамотрицательные бактерии

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

##### Анаэробные бактерии

*Peptostreptococcus*.

##### Другие

*Chlamydomyces pneumoniae*, *Chlamydomyces psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Виды, для которых приобретенная (вторичная) резистентность может быть проблематичной

#### Аэробные грамположительные бактерии

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метициллинрезистентный \*  
коагулазоотрицательные *Staphylococcus haemolyticus*.

#### Аэробные грамотрицательные бактерии

*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

#### Анаэробные бактерии

*Bacteroides fragilis*.

Естественно резистентные штаммы

#### Аэробные грамположительные бактерии

*Enterococcus faecium*.

\* Метициллин *Staphylococcus aureus* с большой вероятностью может иметь общую резистентность к фторхинолонам, в том числе к левофлоксацину.

### **Фармакокинетика**

#### Абсорбция

Левофлоксацин при пероральном приеме быстро и почти полностью всасывается, при этом пиковые концентрации в плазме крови достигаются в течение 1 часа. Биодоступность составляет около 100%.

Еда почти не влияет на всасывание левофлоксацина.

#### Распределение

Примерно 30-40% левофлоксацина связывается с протеином сыворотки крови. Кумулятивный эффект при многократном применении левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки практически отсутствует. Существует незначительный, но предполагаемый кумулятивный эффект после применения доз по 500 мг 2 раза в сутки. Стабильное состояние достигается в течение 3 дней.

#### Проникновение в ткани и жидкости организма

### *Проникновение в слизистую оболочку бронхов, бронхиальный секрет тканей легких (БСТЛ)*

Максимальная концентрация левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете легких после применения 500 мг перорально составляет 8,3 мкг/г и 10,8 мкг/мл соответственно. Эти показатели достигаются в течение 1 часа после приема препарата.

### *Проникновение в ткани легких*

Максимальная концентрация левофлоксацина в тканях легких после применения 500 мг перорально составляет примерно 11,3 мкг/г и достигается через 4-6 часов после применения препарата. Концентрация в легких превышает таковую в плазме крови.

### *Проникновение в содержание пузыря*

Максимальная концентрация левофлоксацина 4-6,7 мкг/мл в содержании пузыря достигается через 2-4 часа после приема препарата в течение 3 дней применения в дозе 500 мг 1 раз или 2 раза в сутки соответственно.

### *Проникновение в цереброспинальную (спинномозговую) жидкость*

Левофлоксацин плохо проникает в СМЖ.

### *Проникновение в ткани простаты*

После применения 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки в течение 3 дней средние концентрации в ткани простаты достигают 8,7 мкг/г, 8,2 мкг/г и 2,0 мкг/г соответственно через 2 часа, 6 часов и 24 часа; средний коэффициент концентраций простата/плазма составляет 1,84.

### *Концентрация в моче*

Средняя концентрация в моче через 8-12 ч после однократного приема внутрь дозы 150 мг, 300 мг или 500 мг левофлоксацина составляет 44 мг/л, 91 мг/л и 200 мг/л соответственно.

### *Метаболизм*

Левофлоксацин метаболизируется незначительно, метаболитами являются дисметил-левофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Эти метаболиты составляют менее 5% количества препарата, который выделяется с мочой. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подлежит инверсии хоральной структуры.

## *Выведение*

После приема и введения левофлоксацин выводится из плазмы крови относительно медленно (период полувыведения составляет 6-8 часов). Выводится обычно почками (85% введенной дозы).

Нет существенной разницы в фармакокинетике левофлоксацина после внутривенного и перорального применения, свидетельствует о том, что эти пути (пероральный и внутривенный) являются взаимозаменяемыми.

## Линейность

Левофлоксацин имеет линейную фармакокинетику в диапазоне 50-600 мг.

## Пациенты с почечной недостаточностью

На фармакокинетику левофлоксацина влияет почечная недостаточность. При снижении функции почек снижается почечный клиренс и клиренс, а период полувыведения увеличиваются, как видно из таблицы 3.

Клиренс креатинина (мл/мин)	< 20	20-40	50-80
Почечный клиренс (мл/мин)	13	26	57
Период полувыведения (часы)	35	27	9

## *Пациенты пожилого возраста*

Нет значительных различий фармакокинетики левофлоксацина у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста, кроме различий, связанных с клиренсом креатинина.

## *Гендерные различия*

Известно, что отдельный анализ у пациентов женского и мужского пола продемонстрировал незначительные различия в фармакокинетике левофлоксацина в зависимости от пола. Не существует доказательств того, что эти различия являются клинически значимыми.

## **Показания**

Левофлоксацин показан для лечения у взрослых инфекции, вызванные чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- острый бактериальный синусит;
- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит;

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- неосложненный цистит;

(В случае лечения вышеупомянутых инфекций препарат можно применять только тогда, когда применение других антибактериальных средств, которые обычно назначают для начального лечения данных инфекций, невозможно)

- острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевых путей;
- хронический бактериальный простатит;
- легочная форма сибирской язвы: постконтактная профилактика и лечение.

Левофлоксацин в данной лекарственной форме (таблетки) можно применять для завершения курса терапии пациентам, которые продемонстрировали улучшение во время первичного лечения левофлоксацином, раствором для инъекций.

Необходимо учитывать официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных средств.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, или к любой из вспомогательных веществ лекарственного средства;
- эпилепсия;
- жалобы на побочные реакции со стороны сухожилий после предварительного применения хинолонов;
- детский возраст (до 18 лет);
- период беременности и кормления грудью.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *Влияние других лекарственных средств на левофлоксацин*

*Теофиллин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства*

В процессе клинического исследования не было выявлено фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином. Однако возможно существенное снижение судорожного порога при одновременном применении хинолонов с теофиллином, нестероидными противовоспалительными препаратами и другими средствами, которые уменьшают судорожный порог. Концентрация левофлоксацина в присутствии

фенбуфена была примерно на 13% выше, чем при приеме только левофлоксацина.

### *Пробенецид и циметидин*

Пробенецид и циметидин статистически достоверно влияют на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижается в присутствии циметидина на 24% и пробенецида - на 34%. Это потому, что оба препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Однако при дозах, испытанных в ходе исследования, не является вероятным, чтобы статистически значимые кинетические различия имели клиническую значимость. Следует с осторожностью применять левофлоксацин одновременно с лекарственными средствами, влияющими на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно пациентам с почечной недостаточностью.

### *Другая информация*

Клинические исследования фармакологии показали, что на фармакокинетику левофлоксацина не было вызвано никакого клинически значимого влияния при приеме левофлоксацина вместе с такими лекарственными средствами: карбонатом кальция, дигоксином, глибенкламидом, ранитидином.

Влияние левофлоксацина на другие лекарственные средства.

### *Циклоспорин*

Период полувыведения циклоспорина увеличивается на 33% при одновременном применении с левофлоксацином.

### *Антагонисты витамина К*

При одновременном применении с антагонистами витамина К (например, с варфарином) сообщалось о повышении коагуляционных тестов (ПЧ / международное нормализованное отношение) и / или о кровотечениях, которые могут быть выраженными. Несмотря на это, пациентам, которые получают параллельно антагонисты витамина К, необходимо осуществлять контроль показателей коагуляции (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT*

Левофлоксацин, подобно другим фторхинолонам, следует применять с осторожностью пациентам, получающим лекарственные средства, известные своей способностью удлинять интервал QT (например, антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды,



нейролептики) (см. Раздел «Особенности применения» (удлинение интервала QT)).

#### *Другая значимая информация*

Не отмечалось влияния левофлоксацина на фармакокинетику теофиллина (который является маркерным субстратом для фермента CYP1A2), что свидетельствует о том, что левофлоксацин не является ингибитором CYP1A2.

#### **Особенности применения**

Следует избегать применения препарата пациентам, которые имели серьезные побочные реакции в прошлом при использовании хинолонов или фторхинолонов. Лечение этих пациентов левофлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки пользы / риска.

#### *Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции*

В очень редких случаях у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста и имеющихся факторов риска сообщалось о длительных (в течение месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции, которые влияют на различные, а иногда на несколько сразу, системы организма (в частности опорно-двигательную, нервную системы, психику и органы чувств). Применение препарата следует немедленно прекратить после появления первых признаков или симптомов любой серьезной побочной реакции и следует обратиться за консультацией к врачу.

#### *Продолжительность введения*

Рекомендуемая продолжительность введения составляет не менее 60 мин для 500 мг раствора левофлоксацина для инфузий.

Относительно офлоксацина известно, что во время инфузии могут отмечаться тахикардия и временное снижение артериального давления. В редких случаях может наблюдаться, как следствие, резкое снижение артериального давления, циркуляторный коллапс. Если при вводе левофлоксацина (l-изомера офлоксацина) наблюдается выраженное снижение артериального давления, введение следует немедленно прекратить.

#### *Метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA)*

Метициллинрезистентный золотистый стафилококк, очень вероятно, имеет перекрестную резистентность к фторхинолонам, в том числе к левофлоксацину. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется применять для лечения известных или подозреваемых MRSA-инфекций, если только результаты лабораторных исследований не подтвердят чувствительности к левофлоксацину (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Резистентность *Escherichia coli*, наиболее распространенного возбудителя инфекций мочевых путей, к фторхинолонов варьирует в разных странах Европейского Союза. При назначении левофлоксацина врачам следует учитывать местную распространенность резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам.

### *Тендинит и разрывы сухожилий*

Тендинит и разрывы сухожилий (без ограничения ахилловых сухожилием), иногда двусторонние, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами и, как сообщалось, даже в течение нескольких месяцев после прекращения лечения у пациентов, получавших суточные дозы 1000 мг левофлоксацина. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия увеличивается у пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек, пациентов с трансплантациями целостных органов и пациентов, лечившихся одновременно кортикостероидами. Таким образом, следует избегать одновременного применения кортикостероидов.

При первых признаках тендинита (например, болезненный отек, воспаление) лечение следует прекратить, а также следует рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность (-ы) следует лечить должным образом (например, иммобилизация). Кортикостероиды не следует применять в случае возникновения признаков тендинопатии.

### *Заболевания, вызванные Clostridium difficile*

Диарея, особенно в тяжелых случаях, персистирующая и / или геморрагическая, возникающее во время или после лечения левофлоксацином (иногда через несколько недель после лечения), может быть симптомом болезни, вызванной *Clostridium difficile* (CDAD). Степень тяжести CDAD варьирует от слабого до состояния, угрожающего жизни. Наиболее тяжелой формой является псевдомембранозный колит. Поэтому важно рассмотреть данный диагноз у больных, у которых развивается серьезный понос во время или после лечения левофлоксацином. Если возникают подозрения на псевдомембранозный колит следует немедленно прекратить введение левофлоксацина и сразу начать соответствующее лечение. Средства, подавляющие моторику кишечника,

противопоказаны в этой клинической ситуации.

### *Пациенты, склонные к судорогам*

Хинолоны могут снижать судорожный порог и вызывать судороги.

Левифлоксацин противопоказан пациентам с эпилепсией в анамнезе, и, как и в случае с другими хинолонами, его следует применять с крайней осторожностью пациентам, склонным к судорогам, таким как пациенты с предыдущими поражениями центральной нервной системы, или при одновременном приеме лекарственных средств, снижающих церебральный судорожный порог, например, теофиллин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В случае приступов судорог лечение левифлоксацином следует прекратить.

### *Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*

Пациенты с латентными или имеющимися дефектами активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут быть склонными к гемолитическим реакциям при лечении антибактериальными средствами группы хинолонов, поэтому левифлоксацин им следует применять с осторожностью и постоянно контролировать риск гемолиза.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Поскольку левифлоксацин выводится преимущественно почками, требуется коррекция дозы для больных с почечной недостаточностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

### *Реакции повышенной чувствительности (гиперчувствительности)*

Левифлоксацин может время от времени вызывать серьезные, потенциально летальные реакции повышенной чувствительности (например, ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока) после применения начальной дозы (см. Раздел «Побочные реакции»). В этом случае пациентам следует немедленно прекратить и обратиться к врачу или вызвать скорую помощь для организации соответствующих неотложных мер.

### *Серьезные кожные реакции*

При применении левифлоксацина сообщалось о случаях тяжелых дерматологических побочных реакций (ТДПР), таких как токсический эпидермальный некролиз (ТЭН, также известный как синдром Лайелла), синдром Стивенса - Джонсона (ССД), а также медикаментозный сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), которые могут

угрожать жизни или быть летальными (см. раздел «Побочные реакции»). На момент назначения препарата рекомендуется сообщать пациентам о данных проявлениях и симптомах и тщательно за ними наблюдать. В случае возникновения связанных с указанными реакциями проявлений и симптомов рекомендуется прекратить прием левофлоксацина и рассмотреть возможность назначения альтернативного лечения. Если у пациента возникли серьезные побочные реакции, такие как ССД, ТЭН или DRESS-реакция, прием левофлоксацина следует немедленно прекратить и обратиться к врачу.

Первыми проявлениями ССД / ТЭН является красноватые мишенеподобные пятна или кругловатая сыпь с волдырями по центру. Также могут появиться язвы во рту, горле, на носу, гениталиях и глазах (красные и отекшие глаза). Таким тяжелым серьезным сыпью на коже часто предшествуют жар и другие симптомы, похожие на грипп. Сыпь может прогрессировать к обширному шелушению кожи, опасным осложнениям или летальным случаям.

Первыми проявлениями DRESS-синдрома симптомы, похожие на грипп, и сыпь на лице, которые затем прогрессируют к обширному сыпи с высокой температурой, повышение уровня печеночных ферментов, выявляемые при анализе крови, а также повышение уровня белых кровяных телец (эозинофилия) и увеличение лимфатических узлов.

В случае развития тяжелого сыпи или других указанных выше симптомов необходимо немедленно прекратить прием левофлоксацина и обратиться к врачу.

#### *Колебания уровня глюкозы в крови*

Как и при применении других хинолонов, сообщалось о колебаниях уровня глюкозы в крови, включая случаи гипергликемии и гипогликемии, особенно у пациентов, больных сахарным диабетом, получавших сопутствующую терапию гипогликемическими пероральными средствами (например, глибенкламидом) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. Рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### *Профилактика фотосенсибилизации*

Хотя фотосенсибилизация возникает очень редко при приеме левофлоксацина, с целью ее предотвращения пациентам не рекомендуется без особой необходимости подвергаться воздействию сильных солнечных лучей или искусственного УФ-излучения (например, лампы искусственного ультрафиолетового излучения, солярия) во время лечения и в течение 48 часов

после прекращения лечения.

### *Пациенты, получавшие антагонисты витамина К*

Вследствие возможного увеличения показателей коагуляционных тестов (ПЧ / международное нормализованное отношение) и / или кровотечения у пациентов, принимавших левофлоксацин в сочетании с антагонистом витамина К (например, с варфарином), по коагуляционные тесты следует наблюдать, если эти лекарственные средства применяют одновременно (см . раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Психотические реакции*

Зафиксировано психотические реакции у пациентов, принимавших хинолоны, включая левофлоксацин. В очень редких случаях они прогрессировали до суицидальных мыслей и саморазрушающего поведения, иногда только после приема единой дозы левофлоксацина (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае, если у пациента возникают эти реакции, прием левофлоксацина следует прекратить и обратиться к ответным мерам. Рекомендуется с осторожностью применять левофлоксацин пациентам с психотическими расстройствами или пациентам с психическими заболеваниями в анамнезе.

### *Удлинение интервала QT*

Следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая левофлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT:

- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- одновременное применение лекарственных средств, известных своей способностью удлинять интервал QT (например, антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- нескорректированный электролитный дисбаланс (например, гипокалиемия, гипوماгнемия);
- пациенты пожилого возраста и женщины, которые могут иметь повышенную чувствительность к препаратам, которые удлиняют интервал QT;
- болезнь сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Применение», «Передозировка», «Побочные реакции»).

### *Периферическая нейропатия*

У пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, были зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, что приводит к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости. О возникновении симптомов нейропатии, таких как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, пациентам, которые лечатся препаратом, необходимо проинформировать своего врача, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимого состояния.

### *Опиаты*

У пациентов, получавших левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложно-положительный результат. Может возникнуть необходимость подтвердить положительные результаты на опиаты с помощью более специфических методов.

### *Гепатобилиарной системы*

При приеме левофлоксацина сообщали о случаях некротического гепатита, вплоть до печеночной недостаточности, угрожающей жизни, преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (например, сепсис, см. Раздел «Побочные реакции»). Пациентам следует порекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу, если возникают такие проявления и симптомы болезни печени, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или боль в области живота.

### *Обострение миастении гравис*

Фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, вызывают нервно-мышечную блокаду и приводят к обострению мышечной слабости у пациентов с миастенией гравис. Серьезные побочные реакции, установленные в постмаркетинговый период, в том числе летальные случаи и потребность в респираторной поддержке, связанные с использованием фторхинолонов у больных с миастенией гравис. Левофлоксацин не рекомендуется применять пациентам с миастенией гравис в анамнезе.

### *Нарушение зрения*

Если нарушается зрение или имеющийся любое воздействие на глаза, следует немедленно обратиться к окулисту (см. Разделы «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами» и «Побочные реакции»).

### *Суперинфекция*

Применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к чрезмерному росту нечувствительных к препарату микроорганизмов. Если суперинфекция возникает во время терапии, следует принять соответствующие меры.

Левофлоксацин может подавлять рост *Mycobacterium tuberculosis*, а потому может давать ложно-отрицательные результаты в бактериологической диагностике туберкулеза.

### *Аневризма и диссекция аорты и регургитация / недостаточность сердечного клапана сердца*

Эпидемиологические исследования сообщают о повышенном риске аневризмы и диссекции аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, и регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов, после применения фторхинолонов. Сообщалось о случаях аневризмы и диссекции аорты, иногда осложненные разрывом (включая летальные случаи), и о регургитацию / недостаточность любого из клапанов сердца у пациентов, получавших фторхинолоны (см. Раздел «Побочные реакции»).

Итак, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза / риск и после рассмотрения других терапевтических вариантов лечения пациентов с положительным семейным анамнезом аневризмы или врожденным пороком сердечных клапанов, или у пациентов с существующим диагнозом аневризмы и / или диссекции аорты, или заболеванием сердечного клапана, или при наличии других факторов риска или благоприятных условий

- как и для аневризмы и диссекции аорты, так и при регургитации / недостаточности сердечного клапана (например, нарушение соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит) или дополнительно;
- при аневризме и диссекции аорты (например, сосудистые расстройства, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточных артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена) или дополнительно;
- при регургитации / недостаточности сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит). Риск аневризмы и диссекции аорты и их разрыв может быть повышен у пациентов, которые одновременно получают 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 обращаться за медицинской помощью в случае острой одышки, нового нападения сердцебиение или развития отека живота, или нижних конечностей.

Это лекарственное средство содержит 7,7 ммоль (177,1 мг) натрия на 50 мл и 15,4 ммоль (354,2 мг) натрия на 100 мл раствора. Это нужно учитывать пациентам, которые придерживаются диеты с контролем содержания натрия и в случаях, когда требуется ограничение потребления воды.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пациентам, которые управляют транспортными средствами, работают с машинами и механизмами, следует учесть возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы (головокружение, сонливость, спутанность сознания, нарушения зрения и слуха, нарушения процессов движения, в т. ч. во время ходьбы).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Количество исследований применения левофлоксацина в период беременности ограничена. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие по репродуктивной токсичности. Однако из-за отсутствия исследований воздействия на организм человека и на основе экспериментальных данных, указывающих на риск повреждения фторхинолонами суставного хряща в организме, который растет, левофлоксацин нельзя назначать беременным (см. Раздел «Противопоказания»).

#### *Период кормления грудью*

Левофлоксацин противопоказан кормящим грудью. Недостаточно информации об экскреции левофлоксацина в грудное молоко, хотя другие фторхинолоны проникают в грудное молоко. Из-за отсутствия исследований воздействия на организм человека и на основе экспериментальных данных, указывающих на риск повреждения фторхинолонами суставного хряща в организме, который растет, левофлоксацин нельзя назначать кормящим грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

#### *Фертильность*



Левифлоксацин не вызывает ухудшения фертильности или репродуктивной функции у животных.

## **Способ применения и дозы**

*Лекарственное средство предназначено для внутривенного применения.*

Перед применением препарата необходимо провести пробу на чувствительность.

### Дозировка

Дозировка зависит от типа и тяжести инфекции, а также чувствительности к левифлоксацину возможного возбудителя.

Можно перейти от начального внутривенного применения левифлоксацина к соответствующему приему в согласовании с аннотацией по медицинскому применению лекарственного средства в форме таблеток, Исходя из состояния пациента. С учетом биологической эквивалентности пероральной и парентеральной форм возможно одинаковое дозирование.

*Дозирование для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина 50 мл / мин):*

Показания	Количество введений в сутки (В соответствии с тяжестью)	Длительность лечения <sup>1</sup>
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
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг 1-2 раза в сутки	7-14 дней

1 Продолжительность лечения включает внутривенный и пероральный приемы. При переходе от внутривенного применения к приемам зависит от клинической картины, но обычно длится от 2 до 4 дней.

Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно почками, для больных с ослабленной функцией почек дозу нужно уменьшить.

Таблица 4

Дозировка для взрослых пациентов с нарушениями функции почек, у которых клиренс креатинина  $\leq 50$  мл / мин

КК, мл / мин	Режим дозирования (в зависимости от тяжести инфекции и нозологической формы)		
	250 мг / 24 часа	500 мг / 24 часа	500 мг / 12 часов
50-20	первая доза - 250 мг, последующие - 125 мг / 24 часа	первая доза - 500 мг, последующие - 250 мг / 24 часа	первая доза - 500 мг, последующие - 250 мг / 12 часов
19-10	первая доза - 250 мг, последующие - 125 мг / 48 часов	первая доза - 500 мг, последующие - 125 мг / 24 часа	первая доза - 500 мг, последующие - 125 мг / 12 часов
<10 (а также при гемодиализе и ХАПД1)	первая доза - 250 мг, последующие - 125 мг / 48 часов	первая доза - 500 мг, последующие - 125 мг / 24 часа	первая доза - 500 мг, последующие - 125 мг / 24 часа

1 После гемодиализа или хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) дополнительные дозы не нужны.

*Дозирование для пациентов с нарушенной функцией печени*

Таким пациентам коррекция дозы не требуется, поскольку левофлоксацин в незначительной степени метаболизируется в печени и выводится

преимущественно почками.

### *Дозирование для пациентов пожилого возраста*

Если функция почек не нарушена, нет необходимости в коррекции дозы таким пациентам (см. Раздел «Особенности применения»: (Риск тендинита и разрывов сухожилий Риск удлинения интервала QT)).

### Способ применения

Лекарственное средство следует вводить в виде медленной инфузии. Раствор вводить 1-2 раза в сутки. Время инфузии составляет не менее 30 минут для дозирования 250 мг или 60 минут для дозирования 500 мг (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Смешивания с другими растворами для инфузий*

Раствор для инфузий левофлоксацина не следует смешивать с гепарином или щелочными растворами (например, гидрокарбонатом натрия). Раствор для инфузий совместим с такими растворами для инфузий 0,9% раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы, 2,5% раствор глюкозы в растворе Рингера, многокомпонентные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты). Его не следует смешивать с другими растворами, кроме указанных выше.

### **Дети**

Применение лекарственного средства противопоказано детям (в возрасте до 18 лет).

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

Важнейшие предполагаемые симптомы передозировки касаются центральной нервной системы (головокружение, нарушение сознания и судорожные припадки); реакции со стороны ЖКТ, такие как тошнота и эрозия слизистых оболочек. При применении доз, превышающих терапевтические, происходит удлинение QT-интервала. В случае передозировки необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентом, включая ЭКГ.

*Лечение:* терапия симптоматическая. В случае острой передозировки назначают промывание желудка. Для защиты слизистой желудка применяют антацидные средства.

Гемодиализ, в том числе перитонеальный диализ или ХАПД, не является эффективным для выведения левофлоксацина из организма. Необходимо проводить мониторинг ЭКГ, поскольку существует возможность удлинения интервала QT. Не существует никаких специфических антидотов.

## **Побочные реакции**

Частота побочных эффектов, определялась с помощью следующих критериев: очень часто ( $>1/10$ ), часто (от  $> 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (от  $>1/1000$  до  $<1/100$ ), редко (от  $> 1/10\ 000$ , к  $<1/1000$ ), очень редко ( $> 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

В каждой группе побочные реакции представлены в порядке снижения степени тяжести.

*Инфекции и инвазии:* нечасто - грибковые инфекции, включая грибы рода *Candida*, пролиферация других резистентных микроорганизмов, нарушение нормальной микрофлоры кишечника и развитие вторичной инфекции.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* нечасто - лейкопения, эозинофилия; редко - тромбоцитопения, нейтропения; неизвестно - панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* редко - ангионевротический отек, гиперчувствительность (см. Раздел «Особенности применения»); неизвестно - анафилактические/анафилактоидные шок (а) (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны метаболизма и питания:* нечасто - анорексия; редко - гипогликемия, в основном у пациентов с сахарным диабетом (см. раздел «Особенности применения»); неизвестно - гипергликемия, гипогликемическая кома (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны психики* \*: часто - бессонница; нечасто - тревожность, беспокойство, состояния страха, спутанность сознания, нервозность; редко - психотические реакции (в т.ч. галлюцинации, паранойя), депрессия, агитация, необычное сновидение, ночные кошмары; неизвестно - психотические реакции с саморазрушающим поведением, включая суицидальную направленность мышления или действий (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны нервной системы* \*: часто - головная боль, головокружение нечасто - сонливость, тремор, дисгевзия (субъективное расстройство вкуса) редко - судороги (см. раздел «Противопоказания» и «Особенности применения»), парестезии; неизвестно - периферическая сенсорная или сенсомоторная

нейропатия (см. раздел «Особенности применения»), нарушение обоняния (паросмия), включая anosmia (отсутствие обоняния), дискинезия (нарушение координации движений), экстрапирамидные расстройства, агевзия, синкопе (обморок), доброкачественная внутричерепная гипертензия .

*Со стороны органов зрения* \*: редко - зрительные нарушения, такие как затуманивание зрения, нечеткость зрения (см. Раздел «Особенности применения»); неизвестно - временная потеря зрения, увеит (см. «Особенности применения»).

*Со стороны органов слуха и равновесия* \*: нечасто - вертиго; редко - шум в ушах неизвестно - потеря слуха, нарушения слуха.

*С блока сердечно-сосудистой системы*: редко - тахикардия, сердцебиение, артериальная гипотензия неизвестно - желудочковая тахикардия, что может приводить к остановке сердца; желудочковая аритмия типа torsade de pointes (преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT); удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Особенности применения»: Удлинение интервала QT и «Передозировка»).

*Со стороны дыхательной системы*: нечасто - одышка (одышка) неизвестно - бронхоспазм, аллергический пневмонит.

*Со стороны пищеварительного тракта*: часто - диарея, рвота, тошнота нечасто - боль в животе, диспепсия, метеоризм/вздутие живота, запор неизвестно - диарея геморрагическая, что может свидетельствовать о энтероколите, включая псевдомембранозный колит (см. раздел «Особенности применения»); панкреатит.

*Со стороны эндокринной системы*: редко - синдрома нарушения секреции АДГ (SIADH).

*Со стороны пищеварительной системы*: часто - повышение активности печеночных ферментов (АЛТ/АСТ, ЩФ, ГГТП) нечасто - повышение уровня билирубина в крови неизвестно - желтуха и тяжелое поражение печени, включая случаи острой печеночной недостаточности (иногда летальные), преимущественно у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (см. раздел «Особенности применения»); гепатит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей (b)*: редко - медикаментозный сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), локализованный сыпь на коже, вызванный лекарственными средствами; нечасто - сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз; неизвестно - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона мультиформная эритема,

фотосенсибилизация (см. «Особенности применения»); лейкоцитопластический васкулит, стоматит.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани* \*: нечасто - артралгия, миалгия; редко - поражение сухожилий (см. раздел «Особенности применения»), в том числе их воспаление (тендинит) (например, ахиллова сухожилия) мышечная слабость, которая может иметь особое значение для больных миастенией гравис (см. раздел «Особенности применения»);

неизвестно - рабдомиолиз, разрыв сухожилий (например, ахиллова: см. раздел «Особенности применения»), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

*Со стороны мочевыделительной системы*: нечасто - повышенные показатели креатинина в сыворотке крови;

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

*Общие расстройства* \*: нечасто - астения редко - повышение температуры тела (пирексия) неизвестно - боль (включая боль в спине, груди и конечностях).

\* В очень редких случаях у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от имеющихся факторов риска, сообщали о длительных (в течение месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции, которые влияют на различные, а иногда на несколько сразу, системы организма и органы чувств (в том числе реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, невропатии, связанные с парестезии, депрессия, усталость, нарушение памяти, нарушение сна, нарушение слуха, зрения, вкуса и запаха) (см. раздел «Особенности применения»).

\*\* Анафилактические и анафилактоидные реакции иногда возможны даже после применения первой дозы.

\*\*\* Со стороны кожи и слизистой оболочки иногда возможны даже после применения первой дозы.

Среди других нежелательных побочных эффектов, ассоциированных с применением фторхинолонов, такие:

- экстрапирамидные симптомы и другие нарушения координации движений;
- гиперсенситивный васкулит;
- приступы порфирии у пациентов с наличием порфирии.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях, возникшие после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать за балансом польза / риск лекарственного средства. Работников системы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 100 мл у флаконах, по 1 флакону у картонній коробці.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Мефар Илач Сан. А.Ш., Турция / Mefar Ilac San. A.S., Turkey.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Рамазаноглу Мах. Енсар Джад. №20, 34906 Курткой - Пендик/Стамбул, Туреччина/ Ramazanoglu Mah. Ensar Cad. No: 20, 34906 Kurtkoy - Pendik/Istanbul, Turkey.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).