МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Левинокс

Регистрационный номер: ЛП-007139
Торговое наименование: Левинокс
Международное непатентованное или группировочное наименование: левофлоксацин
Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав
1 мл препарата содержит:

Действующее вещество:	
Левофлоксацина гемигидрат	5,125 мг
в пересчете на левофлоксацин	5,0 мг
Вспомогательные вещества:	
Натрия хлорид	9,0 мг
Хлористоводородная кислота концентрированная или натрия гидроксид	до pH 3,8 – 7,5
Вода для инъекций	до 1,0 мл

Теоретическая осмолярность: 305 мОсм/л.

Описание
Прозрачный раствор желтого или зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве действующего вещества левофлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток.
Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.
Чувствительные микроорганизмы (МПК ≤ 2 мг/мл; зона ингибирования ≥ 17 мм):
- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium jeikeium, Enterococcus spp. (в т.ч. Enterococcus faecalis), Listeria monocytogenes, Staphylococcus coagulase-negative methi-S(I) [коагулазонегативные, метициллинчувствительные/-умеренно чувствительные], Staphylococcus aureus methi-S (метициллинчувствительные штаммы), Staphylococcus epidermidis methi-S (метициллинчувствительные), Staphylococcus spp. CNS (коагулазонегативные), Streptococci группы C и G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae peni I/S/R (пенициллинумеренночувствительные/-чувствительные/-резистентные), Streptococcus pyogenes, Viridans streptococci peni-S/R (пенициллинчувствительные/-резистентные);*
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter spp. (в т.ч. Acinetobacter baumannii), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter aerogenes, Enterobacter spp. (в т.ч. Enterobacter cloacae), Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae ampi-S/R (ампициллинчувствительные/-резистентные), Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella spp. (в т.ч. Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae), Moraxella catarrhalis β+/β- (продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазу), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae non PPNG/PPNG (продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу), Neisseria meningitidis, Pasteurella spp. (в т.ч. Pasteurella multocida, Pasteurella dagmatis, Pasteurella canis), Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp. (в т.ч. Providencia rettgeri, Providencia stuartii), Pseudomonas spp. (в т.ч. Pseudomonas aeruginosa [госпитальные инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, могут потребовать комбинированного лечения]), Salmonella spp., Serratia spp. (в т.ч. Serratia marcescens);*
- анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterum spp., Veillonella spp.;*
- другие микроорганизмы: *Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp., Mycobacterium spp. (в т.ч. Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis), Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia spp., Ureaplasma urealyticum.*
Умеренно чувствительные микроорганизмы (МПК = 4 мг/л; зона ингибирования 16-14 мм):
- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealiticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis methi-R (метициллинрезистентные), Staphylococcus haemolyticus methi-R (метициллинрезистентные);*
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campilobacter jejuni, Campilobacter coli;*
- анаэробные микроорганизмы: *Prevotella spp., Porphyromonas spp.*
Резистентные к левофолоксацину микроорганизмы (МПК ≥ 8 мг/л; зона ингибирования ≤ 13 мм):
- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus methi-R (метициллинрезистентные), Staphylococcus coagulase-negative methi-R (коагулазонегативные метициллинрезистентные); Corynebacterium jeikeium;*
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans;*
- анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron;*
- другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium.*
Резистентность
Резистентность к левофлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутаций генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности, такие как механизм влияния на пенетрационные барьеры микробной клетки (механизм, характерный для *Pseudomonas aeruginosa*) и механизм эффлюкса (активного выведения противомикробного средства из микробной клетки), могут также уменьшать чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину.
В связи с особенностями механизма действия левофлоксацина обычно не наблюдается перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими противомикробными средствами.
Клиническая эффективность (эффективность в клинических исследованиях при лечении инфекций, вызываемых перечисленными ниже микроорганизмами):
- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*;
- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxela (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens*;
- другие: *Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.*
Фармакокинетика
После внутривенной 60-минутной инфузии левофлоксацина в дозе 500 мг здоровым добровольцам максимальная плазменная концентрация (C_{max}) в плазме крови составляла в среднем 6,2 мкг/мл.
Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 мг до 1000 мг. При введении левофлоксацина в дозе 500 мг 1 или 2 раза в сутки равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 48 часов.
На 10 день внутривенного введения препарата в дозе 500 мг 1 раз в сутки C_{max} левофлоксацина в плазме составляла 6,4±0,8 мкг/мл, а C_{min} левофлоксацина (концентрация перед введением очередной дозы) в плазме крови составляла 0,6±0,2 мкг/мл.
На 10 день внутривенного введения препарата в дозе 500 мг 2 раза в сутки C_{max} левофлоксацина в плазме составляла 7,9±1,1 мкг/мл, C_{min} составляла 2,3±0,5 мкг/мл.
Распределение
Связывание с белками плазмы крови составляет 30-40 %. Объем распределения левофлоксацина в среднем составляет 100 л после однократного и многократного внутривенного введения 500 мг, что указывает на хорошее проникновение (пенетрацию) левофлоксацина в органы и ткани организма человека.
Проникновение в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги
Левофлоксацин хорошо проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги. Коэффициенты пенетрации в слизистую оболочку бронхов и жидкость эпителиальной выстилки, по сравнению с концентрацией в плазме крови, составляют 1,1-1,8 и 0,8-3,0 соответственно.
Проникновение в легочную ткань
Левофлоксацин хорошо проникает в легочную ткань с коэффициентами пенетрации 2,0-5,0 по сравнению с концентрацией в плазме крови.
Проникновение в альвеолярную жидкость
Левофлоксацин хорошо проникает в альвеолярную жидкость с коэффициентом пенетрации 1,0 по сравнению с концентрациями в плазме крови. При введении левофлоксацина в дозе 500 мг 1 или 2 раза в сутки в течение 3 дней максимальные концентрации левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после введения и составляли 4,0 и 6,7 мкг/мл соответственно.
Проникновение в костную ткань
Левофлоксацин хорошо проникает в кортикальную и губчатую костную ткань, как в проксимальных, так и в дистальных отделах бедренной кости с коэффициентом пенетрации (костная ткань/плазма крови) 0,1-3,0.
Проникновение в спинномозговую жидкость
Левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.
Проникновение в ткань предстательной железы
Левофлоксацин хорошо проникает в ткань предстательной железы (среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляло 1,84).
Концентрации в моче
В моче создаются высокие концентрации левофлоксацина, в несколько раз превышающие концентрации левофлоксацина в плазме крови.
Метаболизм
Левофлоксацин в незначительной степени (5 % принятой дозы) метаболизируется с образованием диметиллевофлоксацина и левофлоксацин N-оксида, которые выводятся почками. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подвергается хиральным превращениям.
Выведение
После внутривенного введения левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы крови (период полувыведения $T_{1/2}$ составляет 6-8 часов) преимущественно через почки (более 85 % принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного введения дозы 500 мг составлял 175±29,2 мл/мин.
Отсутствие существенных различий в фармакокинетике левофлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь подтверждает, что прием внутрь и в/в путь введения являются взаимозаменяемыми.
Фармакокинетика у особых групп пациентов
Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается.
Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов, за исключением различий фармакокинетики, связанных с различиями в клиренсе креатинина (КК).
При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс уменьшаются, а $T_{1/2}$ увеличивается.

Показания к применению
Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:
- осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит;
- хронический бактериальный простатит;
- для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.
Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний левофлоксацин может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:
- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- неосложненный цистит.
При применении препарата следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность 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;
- псевдопаралитическая миастения (myastenia gravis) (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»);
- поражения сухожилий при применении фторхинолонов в анамнезе;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, т.к. нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста);
- беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста у плода);
- период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у грудного ребенка).

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 (требуется обязательный контроль за функцией почек, а также коррекция режима дозирования, см. раздел «Способ применения и дозы»);
- у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; пациентов женского пола; 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 средств, способных удлинять интервал QT (антиаритмические препараты 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 средства, например, глибенкламид или инсулин (возрастает риск развития гипогликемии);
- у пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск возникновения аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина);
- у пациентов с психозами или 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) (см. раздел «Особые указания»).
- у пациентов с аневризмой аорты в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз) (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Способ применения и дозы
Режим дозирования и продолжительность лечения
Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания. Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом рекомендуется продолжать в течение не менее 48-72 ч после нормализации температуры тела или достоверной эрадикации возбудителя.
Лечение препаратом нельзя прерывать или досрочно прекращать без указания врача.
В зависимости от состояния пациента через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного инфузионного введения на прием той же дозы препарата в таблетках (в связи с тем, что биодоступность левофлоксацина при приеме таблеток составляет 99-100 %) (см. раздел «Фармакокинетика»).
Если случайно пропущено введение препарата, то надо как можно скорее ввести пропущенную дозу и далее продолжать вводить препарат согласно рекомендованному режиму дозирования.
Рекомендуемые режим дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 50 мл/мин)
- *Осложненные инфекции мочевыводящих путей:* по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) – 7-14 дней.
- *Пиелонефрит:* по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) – 7-10 дней.
- *Хронический бактериальный простатит:* 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) – 28 дней.
- *Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза:* по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки (соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина) – до 3 месяцев.
- *Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения:* по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) – в течение до 8 недель.
- *Внебольничная пневмония:* по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки (соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина) – 7-14 дней.
- *Осложненные инфекции кожных покровов и мягких тканей:* по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки (соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина) – 7-14 дней.
- *Неосложненный цистит:* по 250 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 250 мг левофлоксацина) – 3 дня.
Режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек (КК ≤ 50 мл/мин)
Так как левофлоксацин преимущественно выводится почками, для пациентов с нарушениями функции почек требуется снижение дозы препарата (см. таблицу ниже).

КК	Режим дозирования препарата		
	Рекомендуемая доза при КК > 50 мл/мин: 250 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК > 50 мл/мин: 500 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК > 50 мл/мин: 500 мг/12 ч
50-20 мл/мин	первая доза 250 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза 500 мг, затем по 250 мг/24 ч	первая доза 500 мг, затем по 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	первая доза 250 мг, затем по 125 мг/48 ч	первая доза 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза 500 мг, затем по 125 мг/12 ч
< 10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД*)	первая доза 250 мг, затем по 125 мг/48 ч	первая доза 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза 500 мг, затем по 125 мг/24 ч

* После гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз.

Режим дозирования у пациентов при нарушении функции печени
При нарушении функции печени не требуется коррекции 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.
Способ применения
Препарат следует вводить медленно путем внутривенной капельной инфузии, 1 или 2 раза в сутки. Продолжительность инфузии 1 флакона раствора препарата объемом 100 мл (500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 минут, в случае введения препарата объемом 50 мл (250 мг левофлоксацина) продолжительность инфузии должна составлять не менее 30 минут (см. «Особые указания»).
Препарат совместим со следующими инфузионными растворами: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, 2,5 % раствор Рингера с декстрозой, комбинированные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).
Раствор препарата нельзя смешивать с гепарином или растворами, имеющими щелочную реакцию (например, с раствором бикарбоната натрия).
В зависимости от состояния пациента через несколько дней лечения внутривенные инфузии можно заменить на прием препарата в таблетках в тех же дозах (в связи с тем, что биодоступность левофлоксацина при приеме таблеток препарата составляет 99-100 %) (см. раздел «Фармакокинетика»).
Пропуск приема одной или нескольких доз препарата
Если случайно пропущено введение препарата, то надо как можно скорее ввести пропущенную дозу и далее продолжать вводить препарат согласно рекомендованному режиму дозирования.
После извлечения флакона из потребительской упаковки инфузионный раствор при комнатном освещении может храниться без светозащиты не более 5 дней!

Побочное действие
Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10 000, < 1/1000), очень редко (< 1/10 000) (включая отдельные сообщения), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).
Данные, полученные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата
Инфекционные и паразитарные заболевания:
нечасто – грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.
Нарушения со стороны сердца:
редко – синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения;
частота неизвестна (пострегистрационные данные) – удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца (см. разделы «Передозировка», «Особые указания»).
Нарушения со стороны сосудов:
часто – флебит;
редко – снижение артериального давления.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:
нечасто – лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови), эозинофилия (увеличение количества эозинофилов в периферической крови);
редко – нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови), тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови);
частота неизвестна (пострегистрационные данные) – панцитопения (уменьшение количества всех форменных элементов в периферической крови), агранулоцитоз (отсутствие или резкое уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови), гемолитическая анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы:
редко – ангионевротический отек;
частота неизвестна (пострегистрационные данные) – анафилактический шок, анафилактоидный шок.
Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться даже после первой дозы препарата.
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, гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы (особенно у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение препаратами инсулина или пероральными гипогликемическими средствами) (см. раздел «Особые указания»).
Нарушения психики:
часто – бессонница;
нечасто – чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания;
редко – психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация (возбуждение), нарушения сна, ночные кошмары;
частота неизвестна (пострегистрационные данные) – нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки, нервозность, нарушения памяти, делирий (включая нарушения внимания, дезориентацию).
Нарушения 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 – нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения;
частота неизвестна (пострегистрационные данные) – преходящая потеря зрения, увеит.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:
нечасто – вертиго (чувство отклонения или кружения или собственного тела или окружающих предметов);
редко – звон в ушах;
частота неизвестна (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 печени и желчевыводящих путей:
часто – повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), увеличение 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 летальным исходом), особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, при сепсисе); гепатит, желтуха.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
нечасто – сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз;
частота неизвестна (пострегистрационные данные) – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и УФ излучению) (см. раздел «Особые указания»), лейкоцитокластический васкулит, стоматит, фиксированная лекарственная сыпь. Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после введения первой дозы препарата.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы:
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 быть двусторонним (см. также раздел «Особые указания»), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
нечасто – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;
редко – острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).
Общие расстройства и нарушения в месте введения
часто – реакция в месте введения (болезненность, гиперемия кожи);
нечасто – астения;
редко – пирексия (повышение температуры тела);
частота неизвестна – боль (включая боль в спине, груди, конечностях).
Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам:
очень редко – приступы порфирии у пациентов с порфирией.

Передозировка
Симптомы: на основании данных, полученных в исследованиях на животных, важнейшими ожидаемыми симптомами передозировки препарата являются симптомы со стороны ЦНС (нарушения сознания, включая спутанность сознания, головокружение и судороги). При постмаркетинговом применении препарата при передозировке наблюдались эффекты со стороны ЦНС, включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор. Возможны тошнота и эрозии ЖКТ. В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных с дозами левофлоксацина, превышающими терапевтические, было показано удлинение интервала QT.
Лечение: проведение симптоматической терапии, тщательное наблюдение за пациентом, включая ЭКГ-мониторирование. Лечение симптоматическое. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности
С теофиллином, фенбуфеном или другими лекарственными средствами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающими порог судорожной готовности головного мозга
Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено.
Однако при одновременном назначении хинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и других средств, снижающих порог судорожной активности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной активности головного мозга.
Концентрация левофлоксацина при одновременном приеме фенбуфена повышается только на 13 %.
С непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К)
У пациентов, получавших лечение левофлоксацином в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или развитие кровотечения, в т.ч. и тяжелого. Поэтому при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.
С пробенецидом и циметидином
При одновременном применении лекарственных препаратов, нарушающих почечную канальцевую секрецию, таких как пробенецид и циметидин, и левофлоксацина следует соблюдать осторожность особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина на 24 % и пробенецида на 34 %. Маловероятно, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек.
С циклоспорином
Левофлоксацин увеличивал $T_{1/2}$ циклоспорина на 33 %. Т.к. это увеличение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.
С глюкокортикостероидами
Одновременный прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.
С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT
Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, противоаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).
Прочие комбинации
Проведенные клинико-фармакологические исследования для изучения возможного фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с кальция карбонатом, дигоксином, глибенкламидом, ранитидином и варфарином показали, что фармакокинетика левофлоксацина при одновременном применении с этими препаратами не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.

Особые указания
Госпитальные инфекции, вызванные синегнойной палочкой *(Pseudomonas aeruginosa)*, могут потребовать комбинированного лечения.
Риск развития резистентности
Распространенность приобретенной резистентности высеваемых штаммов микроорганизмов может изменяться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим требуется информация о резистентности к 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 левофлоксацину.
Мецитиллинрезистентный золотистый стафилококк
Имеется высокая вероятность того, что метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* будут резистентными к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, в случае если лабораторные исследования не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левофлоксацину.
Потеря трудоспособности (инвалидизация) и потенциальные необратимые серьезные побочные реакции, обусловленные применением фторхинолонов
Применение фторхинолонов, в т.ч. левофлоксацина, было связано с потерей трудоспособности и развитием необратимых серьезных побочных реакций со стороны различных систем организма, которые могут развиться одновременно у одного и того же пациента. Побочные реакции, вызванные фторхинолонами, включают тендиниты, разрыв сухожилий, артралгию, миалгию, периферическую невропатию, а также побочные эффекты со стороны нервной системы (галлюцинации, тревога, депрессия, бессонница, головные боли и спутанность сознания). Данные реакции могут развиться в период от нескольких часов до нескольких недель после начала терапии левофлоксацином. Развитие этих побочных реакций 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 т.ч. левофлоксацина, у пациентов, у которых отмечались любые из этих серьезных побочных реакций.
Продолжительность инфузий
Следует строго придерживаться рекомендуемой продолжительности введения препарата, которая должна составлять не менее 60 мин (для 100 мл инфузионного раствора) или 30 мин (для 50 мл раствора). Опыт применения левофлоксацина показывает, что во время инфузии может наблюдаться усиленное сердцебиение и транзиторное снижение АД. В редких случаях может развиться сосудистый коллапс. Если во время инфузии наблюдается выраженное снижение АД, введение препарата следует немедленно прекратить.
Пациенты, предрасположенные к развитию судорог
Как и другие хинолоны, левофлоксацин следует с большой осторожностью применять у пациентов с предрасположенностью к судорогам. К таким пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями ЦНС, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно получающие препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга (например, теофиллин, фенбуфен и другие НПВС (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 тяжелой степени, упорная и/или с кровью может быть симптомом псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, тейкопланин или метронидазол внутрь). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.
Тендинит и разрыв сухожилий
Тендинит, редко возникающий на фоне применения хинолонов, может иногда приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие, и может быть двусторонним. Этот побочный эффект может развиться в течение 48 ч после начала лечения или через несколько месяцев после завершения терапии фторхинолонами.
Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита; у пациентов, принимающих фторхинолоны, риск разрыва 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 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 препарата в начальных дозах. Пациентам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.
Тяжелые буллезные реакции
При применении левофлоксацина наблюдались случаи развития 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 пациенту следует немедленно обратиться к врачу и не продолжать лечение до его консультации.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
Сообщалось о случаях развития некроза печени, включая развитие 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, боли в животе.
Пациенты с нарушениями функции почек
Т.к. левофлоксацин экскретируется главным образом через почки, 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 учитывать, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Предотвращение развития реакций фотосенсибилизации
Хотя фотосенсибилизация при применении левофлоксацина развивается очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левофлоксацином подвергаться без особой необходимости сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий).
Суперинфекция
Как и при применении других антибиотиков, применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к усиленному размножению нечувствительных к нему микроорганизмов (бактерий и грибов), что может вызывать изменения микрофлоры, которая в норме присутствует у человека, в результате чего может развиться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения следует 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 нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT, с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), при одновременном приеме лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, таких как антиаритмические средства IA и III класса, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики.
Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными 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» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется предрасположенность к развитию гемолитических реакций при лечении хинолонами, что следует принимать во внимание при лечении левофлоксацином.
Дисгликемия (гипо- и гипергликемия)
Как и при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии. На фоне терапии левофлоксацином дисгликемия чаще развивалась у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или инсулином. При применении левофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение левофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения левофлоксацином у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.
Периферическая нейропатия
У пациентов, получающих терапию фторхинолонами, включая левофлоксацин, сообщалось о случаях 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 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 усугублять мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. В пострегистрационном периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и летальный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациентов с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел «Побочное действие»).
Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения
Применение левофлоксацина для профилактики и лечения сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения основано на данных по чувствительности *Bacillus anthracis* к левофлоксацину, полученных в исследованиях *in vitro* и в экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, а также на ограниченных данных применения левофлоксацина у человека. Лечащие врачи должны обращаться к национальным и/или международным документам, которые отражают выработанную общими усилиями точку зрения по лечению сибирской язвы.
Психотические реакции
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 ЦНС, включая нарушения психики, лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.
Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания (см. раздел «С осторожностью»).
Аневризма и расслоение аорты
По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и расслоения аорты после применения фторхинолонов, особенно у пациентов пожилого возраста. В связи с этим, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса сосудистого типа, артенит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз) (см. раздел «С осторожностью»).
В случае развития внезапной боли в животе, груди или спине, пациенту следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.
Нарушения 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 приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.
Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.
Меры предосторожности при обращении с препаратом
Для предотвращения бактериальной контаминации раствор для инфузий следует использовать немедленно (в течение 3 часов) после прокалывания резиновой пробки флакона. Защиты раствора от света при проведении инфузии не требуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами
Такие побочные эффекты препарата, 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 при занятии деятельностью, требующей быстроты психомоторных реакций и способности к концентрации внимания (например, при управлении автомобилем, при обслуживании машин и механизмов, при выполнении работ в неустойчивом положении).

Форма выпуска
Раствор для инфузий 5 мг/мл.
По 50 или 100 мл во флаконы полипропиленовые (не содержат ПВХ) из полипропилена для инфузионных и инъекционных препаратов в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи действующего издания, с запаянной горловиной, с самоспадающимся корпусом со шкалой и петлей-держателем, с приваренными полипропиленовыми колпачками. Колпачки могут быть с 2-мя отдельными стерильными портами, закрытыми защитными полипропиленовыми заглушками, либо иметь 2 стерильных порта, закрытых защитной алюминиевой фольгой. В случае с 2-мя отдельными стерильными портами при вскрытии одного порта стерильность другого сохраняется.
По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.
Для стационаров
По 36 флаконов по 50 или 100 мл вместе с инструкцией по применению в гофрокоробе из картона.

Условия хранения
В потребительской упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не применять после окончания срока годности!

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения
ООО «Гротекс»
Россия, 195279, Санкт-Петербург
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А
Тел.: +7 812 385 47 87
Факс: +7 812 385 47 88

Производитель/Организация, принимающая претензии
ООО «Гротекс»
Россия, 195279, Санкт-Петербург
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А
Тел.: +7 812 385 47 87
Факс: +7 812 385 47 88
www.solopharm.com

R-FE01-06/0