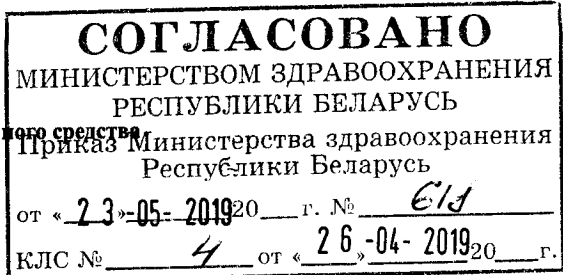


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ЛЕВОФЛОКСАЦИН-НИКА



НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА: Левофлоксацин-НИКА

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Levofloxacin

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА: Прозрачный зеленовато-желтый раствор с рН 3,8 – 5,8 и осмоляльностью 278-340 мОсмоль/кг.

СОСТАВ:

1 мл раствора для инфузий содержит:

Активный компонент – левофлоксацин (в виде левофлоксацина гемигидрата) – 5,0 мг;
вспомогательные вещества – глюкоза безводная, динатрия эдетат, хлористоводородная кислота 5%, вода для инъекций.

ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для инфузий 5 мг/мл

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Антибактериальные средства для системного применения. 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 чувствительные и резистентные представлены в таблице, содержащей значения МИК (мг/мл).

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

Патоген	Чувствительный	Резистентный
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	≤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	> 2 мг/л

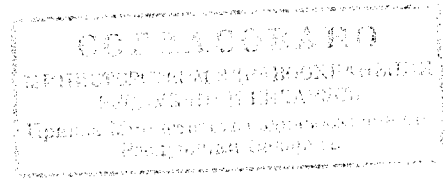
1 - Пограничные значения для левофлоксацина соответствуют лечению высокими дозами.

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.

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, групп C и G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

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

Анаэробные микроорганизмы

Peptostreptococcus

Другие микроорганизмы

Chlamydophila pneumoniae *Mycoplasma pneumoniae*
Chlamydophila psittaci *Mycoplasma hominis*
Chlamydia trachomatis *Ureaplasma urealyticum*
Legionella pneumophila

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus метициллин-резистентные*
Coagulase negative Staphylococcus spp.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

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

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

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

Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левофлоксацина в плазме крови при введении 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 ч.

На 10 день внутривенного введения левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки C_{max} левофлоксацина составляла $6,4 \pm 0,8$ мкг/мл, а минимальная концентрация левофлоксацина (концентрация перед введением очередной дозы) в плазме крови (C_{min}) составляла $0,6 \pm 0,2$ мкг/мл.

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

Распределение

Связь с белками сыворотки крови составляет 30-40 %. Объем распределения левофлоксацина составляет в среднем 100 л после однократного и многократного внутривенного введения 500 мг, что указывает на хорошее проникновение левофлоксацина в органы и ткани организма человека.

Проникновение в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиального слоя, альвеолярные макрофаги

Левофлоксацин хорошо проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиального слоя, альвеолярные макрофаги с коэффициентами пенетрации в слизистую оболочку бронхов и жидкость эпителиального слоя по сравнению с концентрацией в плазме крови, составляющими 1,1-1,8 и 0,8-3, соответственно.

Проникновение в легочную ткань

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

Проникновение в альвеолярную жидкость

Левифлоксацин хорошо проникает в альвеолярную жидкость с коэффициентом пенетрации 1, по сравнению с концентрациями в плазме крови. При введении левифлоксацина по 500 мг 1 или 2 раза в сутки в течение 3-х дней максимальные концентрации левифлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после введения и составляли 4,0 и 6,7 мкг/мл, соответственно.

Проникновение в костную ткань

Левифлоксацин 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.

Проникновение в спинномозговую жидкость

Левифлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Проникновение в ткань предстательной железы

Левифлоксацин хорошо проникает в ткань предстательной железы (среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляло 1,84).

Концентрации в моче

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

Метаболизм

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

Выведение

После внутривенного введения левифлоксацин относительно медленно выводится из плазмы крови (период полувыведения [T1/2] – 6-8 ч). Выведение, преимущественно, через почки (более 85 % принятой дозы). Общий клиренс левифлоксацина после однократного введения 500 мг составлял 175±29,2 мл/мин.

Отсутствуют существенные различия в фармакокинетике левифлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь, что подтверждает, что прием внутрь и внутривенный путь введения являются взаимозаменяемыми.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность влияет на фармакокинетiku левифлоксацина. С уменьшением почечной функции снижается выведение и клиренс, и периоды полувыведения растут, как показано в таблице ниже:

Cl _{cr} [мл/мин]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl _r [мл/мин]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Половые различия

Отдельные анализы для мужчин и женщин показали минимальные различия в фармакокинетике левифлоксацина. Нет оснований считать эти гендерные различия клинически важными.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени не ожидается изменений фармакокинетики левифлоксацина, поскольку его метаболизм в печени незначителен.

Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушениями функций печени не проводились.

Данные о доклинической безопасности

Данные о доклинической безопасности не показывают особой опасности для людей на основе обычных исследований токсичности однократной дозы, токсичности повторной дозы, канцерогенного потенциала и токсичности для размножения и развития.

Левифлоксацин не вызывал ухудшения фертильности или репродуктивных характеристик у крыс, и его единственное влияние на плод проявлялось нарушением созревания в результате материнской токсичности.

Левифлоксацин не индуцировал мутации генов в клетках бактерий или млекопитающих, но индуцировал хромосомные aberrации в клетках легких китайского хомяка in vitro. Эти эффекты могут быть связаны с ингибированием топоизомеразы II. Тесты in vivo (микроядерный тест, сестринский хроматидный обмен, внеплановый синтез ДНК, тест учета доминантных летальных мутаций) не показали никакого генотоксического потенциала.

Исследования на мышах показали, что левифлоксацин обладает фототоксической активностью только при очень высоких дозах. Левифлоксацин не обнаружил генотоксического потенциала в анализе фотомутагенности и уменьшил развитие опухоли в исследовании фотоканцерогенности.

Как и другие фторхинолоны, левифлоксацин проявлял эффекты на хрящ (пузырьки и полости) у крыс и собак. Эти результаты были более заметны у молодых животных.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Левифлоксацин-НИКА, раствор для инфузий, показан для лечения бактериальных инфекций, чувствительных к левифлоксацину, у взрослых по следующим показаниям:

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

При вышеперечисленных инфекциях Левифлоксацин-НИКА используется только в тех случаях, когда использование антибактериальных средств первого ряда является нецелесообразным.

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

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных средств.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Инфузионный раствор Левофлоксацин-НИКА 500 мг вводят внутривенно капельно медленно. Продолжительность инфузии 1 флакона (100 мл) раствора Левофлоксацин-НИКА 500 мг должна составлять не менее 60 минут (при введении 250 мг/50 мл – не менее 30 мин). В зависимости от состояния больного через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного капельного введения на приём той же дозы препарата к форме, предназначенной для приема внутрь.

Дозы для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин)

Показание к применению	Суточные дозы (в зависимости от тяжести заболевания)	Общая продолжительность лечения ¹ (в зависимости от тяжести заболевания)
Внебольничная пневмония	500 мг один или два раза в день	7-14 дней
Пиелонефрит	500 мг один раз в день	7-10 дней
Осложнённые инфекции мочевыводящих путей	500 мг один раз в день	7-14 дней
Хронический бактериальный простатит	500 мг один раз в день	28 дней
Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей	500 мг один или два раза в сутки	7-14 дней
Ингаляционная форма сибирской язвы	500 мг один раз в день	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.

Дозы для пациентов с нарушением почечной функции (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин)

Клиренс креатинина	Доза		
	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
	Первоначальная доза 250 мг	Первоначальная доза 500 мг	Первоначальная доза 500 мг
50-20 мл/мин	Последующие: 125 мг/24 ч	Последующие: 250 мг/24 ч	Последующие: 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	Последующие: 125 мг/48 ч	Последующие: 125 мг/24 ч	Последующие: 125 мг/12 ч
<10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД)*	Последующие: 125 мг/48 ч	Последующие: 125 мг/24 ч	Последующие: 125 мг/24 ч

*-приема никаких дополнительных доз после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушении функции печени не требуется коррекция режима дозирования, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени в незначительной степени и экскретируется в основном почками.

Пожилые пациенты

Для пожилых людей нет необходимости в корректировке дозы, за исключением случаев, когда корректировка производится из-за нарушений функции почек.

Дети

Левофлоксацин противопоказан в детском и подростковом возрасте.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Информация, представленная ниже, основана на данных клинических испытаний у более чем 5000 пациентов и на большом постмаркетинговом опыте.

Побочные реакции описаны согласно MedDRA SOC (Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности, класс систем органов) в таблице ниже.

Следующие термины были использованы для классификации частоты появления нежелательных эффектов:

Очень часто	(≥ 1/10)
Часто	(≥ 1/100 до < 1/10)
Нечасто	(≥ 1/1,000 до < 1/100)
Редко	(≥ 1/10,000 до < 1/1,000)
Очень редко	(< 1/10,000) включая отдельные случаи
Частота неизвестна	не может быть оценено по доступным данным

В классификации каждой частоты нежелательные эффекты представлены в порядке убывания их серьезности.

Инфекции и инвазии

Нечасто: грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия, лейкопения

Редко: нейтропения, тромбоцитопения

Частота неизвестна: гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: отек Квинке, реакции гиперчувствительности

Частота неизвестна: анафилактический шок, анафилактоидный шок (иногда могут возникать даже после первой дозы)

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: анорексия

Редко: гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом

Частота неизвестна: гипергликемия, гипогликемическая кома

Психические нарушения

Часто: бессонница

Нечасто: повышенная возбудимость, чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания

Редко: психотическое расстройство, депрессия, аномальные сновидения, ночные кошмары, возбуждение

Очень редко: психотические реакции, при которых поведение пациента угрожает ему же, включая суицидальные мысли или действия, галлюцинации

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль

Нечасто: сонливость, тремор, дисгевзия

Редко: судороги, парестезии

Частота неизвестна: сенсорная или сенсомоторная периферическая невропатия, дискинезия, паросмия, обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия, экстрапирамидные нарушения, агевзия

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нарушения зрения

Частота неизвестна: преходящая потеря зрения

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: головокружение

Редко: звон в ушах

Частота неизвестна: снижение слуха, потеря слуха

Нарушения со стороны сердца

Редко: тахикардия, ощущение сердцебиения

Частота неизвестна: увеличение QT на электрокардиограмме, вентрикулярная тахикардия, которая может приводить к остановке сердца, желудочковая аритмия и torsades de pointes (преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения QT)

Нарушения со стороны сосудов

Часто: флебит

Редко: артериальная гипотензия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка

Частота неизвестна: аллергический пневмонит, бронхоспазм

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, тошнота, рвота

Нечасто: боль в животе, диспепсия, метеоризм, запоры

Частота неизвестна: геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может свидетельствовать об энтероколите, включая псевдомембранозный колит, панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности печеночных ферментов (ALT/AST, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза)

Нечасто: увеличение билирубина в крови

Частота неизвестна: гепатит, желтуха и тяжелые поражения печени, включая случаи острой печеночной недостаточности, были зарегистрированы при применении левофлоксацина, в основном у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд

Редко: крапивница, гипергидроз

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, реакции фотосенсибилизации, лейкоцитокластический васкулит, стоматит

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: артралгия, миалгия

Редко: заболевания сухожилий, включая тендинит (например, Ахиллесово сухожилие)

Очень редко: разрыв сухожилия. Этот нежелательный эффект может появиться в течение 48 часов после начала лечения и может быть двусторонним; мышечная слабость может иметь особое значение у больных миастенией

Частота неизвестна: острый некроз скелетных мышц, разрыв связок, мышц, артрит

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: увеличение креатинина в крови

Очень редко: острая почечная недостаточность (например, в связи с интерстициальным нефритом)

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: реакция в месте инфузии

Нечасто: астения

Очень редко: лихорадка

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

Другие нежелательные эффекты, связанные с приемом фторхинолонов включают:

- экстрапирамидные симптомы и другие расстройства мышечной координации
- аллергический васкулит
- приступы порфирии у больных порфирией

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, а также к вспомогательным компонентам препарата;
- эпилепсия;
- 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 точек роста);
- беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода);
- период лактации (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста костей у грудного ребенка).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- у пациентов, предрасположенных к развитию судорог (у пациентов с предшествующими поражениями ЦНС, у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин);
- 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);
- у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; 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;
- 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 псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: на основании данных, полученных в исследованиях на животных, важнейшими ожидаемыми симптомами передозировки препарата Левофлоксацин-НИКА являются симптомы со стороны ЦНС (нарушения сознания, включая спутанность сознания, головокружение, судороги, атаксию, одышку). 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. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при использовании фторхинолонов

Применение фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, было связано с инвалидизирующими и потенциально необратимыми серьезными побочными реакциями со стороны различных систем организма, которые могут произойти у одного и того же пациента. Эти реакции включают тендинит, разрыв сухожилия, боли в суставах, боли в мышцах, поражения периферических нервов, а также нарушения со стороны центральной нервной системы. Эти реакции могут произойти в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения левофлоксацина. Они наблюдаются у пациентов любого возраста или без существующих ранее факторов риска.

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

Рекомендуется избегать применения фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, пациентам, которые испытали любую из этих серьезных побочных реакций, связанных с фторхинолонами.

В самых сложных случаях пневмонии, вызванной пневмококками, левофлоксацин может быть не лучшим вариантом терапии.

Внутрибольничные инфекции, вызванные *P. aeruginosa* могут требовать комбинированной терапии.

Метициллин-резистентный *S. aureus* скорее всего будет обладать корезистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения известных или предполагаемых метициллин-резистентных инфекций, кроме случаев, когда лабораторно доказана чувствительность организма к левофлоксацину.

Устойчивость E.coli к фторхинолонам – наиболее распространенного патогена, вызывающего инфекции мочевыводящих путей – варьирует в зависимости от географической местности. Врачам рекомендуется учитывать местную распространенность резистентности кишечной палочки к фторхинолонам.

Ингаляционная форма сибирской язвы

Применение у людей основывается на данных чувствительности *Bacillus anthracis in vitro* и на экспериментальных данных, полученных в результате проведения испытаний на животных, вместе с ограниченными данными у людей. При необходимости применения левофлоксацина у пациентов с данной патологией, лечащему врачу следует руководствоваться национальными и/или международными документами по лечению сибирской язвы.

Тяжелые буллезные реакции

Сообщалось о случаях серьезных буллезных кожных реакциях, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный

некролиз при применении левофлоксацина. Пациентам следует обратиться к врачу непосредственно перед продолжением лечения, если возникают реакции кожи и/или слизистых.

Обострение миастении

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, имеют нервно-мышечную блокирующую активность и могут усугубить мышечную слабость у пациентов с миастениями. Постмаркетинговые исследования серьезных побочных реакций, включая смертность и искусственную вентиляцию легких, были связаны с использованием фторхинолонов у пациентов с миастенией. Левофлоксацин не рекомендуется пациентам с установленной миастенией.

Нарушения зрения

Если зрение ухудшается или испытывается какое-либо воздействие на глаза, необходимо немедленно обратиться к офтальмологу.

Суперинфекция

Использование левофлоксацина, особенно если оно длительное, может привести к размножению невосприимчивых организмов. Если суперинфекция возникает во время терапии, следует принять соответствующие меры.

Влияние на результаты лабораторных тестов

У пациентов, получающих лечение лекарственным средством Левофлоксацин-НИКА, возможны ложноположительные результаты определения опиатов в моче. В этом случае следует использовать более специфичные методы.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis*, и поэтому могут быть получены ложноотрицательные результаты в бактериологическом диагнозе туберкулеза.

Время инфузии

Должно соблюдаться рекомендованное время инфузии (не менее 30 минут для 250 мг и 60 минут для 500 мг раствора левофлоксацина для инфузий). Как известно у офлоксацина, во время инфузии может наблюдаться тахикардия и временное понижение кровяного давления. В редких случаях, как результат значительного падения кровяного давления, может иметь место сердечная недостаточность. При видимом падении кровяного давления во время введения левофлоксацина (1-изомер офлоксацина) инфузия должна быть немедленно прекращена.

Тендинит и разрыв тканей сухожилия

Изредка может встречаться воспаление сухожилий. Это чаще всего связано с Ахилловым сухожилием и может привести к разрыву сухожилия. Тендинит и разрыв сухожилия, иногда двусторонний, может возникать в течение от 48 часов после начала лечения левофлоксацином и до нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск воспаления и разрыва сухожилия увеличивается у пациентов старше 60 лет, у пациентов, получающих ежедневные дозы 1000 мг, у пациентов, применяющих кортикостероиды, перенесших трансплантацию почек, печени, сердца, испытывающих напряженную физическую активность, при почечной недостаточности и предыдущих повреждениях сухожилий, таких как при ревматоидном артрите. У пожилых пациентов суточная доза должна быть скорректирована на основе клиренса креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы»). Поэтому необходим тщательный мониторинг этих пациентов, если им назначают левофлоксацин. Все пациенты должны проконсультироваться со своим врачом, если они испытывают симптомы тендинита (боль, покраснение, отек в области сухожилия). Если подозревается воспаление сухожилия, лечение левофлоксацином необходимо немедленно прекратить и начать лечение пострадавшего сухожилия (например, иммобилизацию) (см. разделы «Противопоказания», «Побочное действие»).

Болезни, связанные с *Clostridium difficile*

Диарея, особенно тяжелая, постоянная или с кровью, в течение или после лечения раствором левофлоксацина для инфузий, может быть симптомом болезни, связанной с *Clostridium difficile*, самая тяжелая форма которой псевдомембранозный колит. Если есть подозрения на псевдомембранозный колит, нужно немедленно прекратить лечение раствором левофлоксацина для инфузий и немедленно начать вспомогательную и/или специфичную терапию пациента (например, ванкомицин орально). Препараты, подавляющие перистальтику, противопоказаны в такой клинической ситуации.

Пациенты, предрасположенные к судорогам

Раствор левофлоксацина для инфузий противопоказан пациентам с эпилептическими припадками в истории болезни и, как и другие хинолоны, должен использоваться с особой осторожностью у пациентов, предрасположенных к судорогам, таких как пациенты с существующими поражениями ЦНС, пациентов с сопутствующим лечением фенбуфеном и похожими нестероидными противовоспалительными препаратами или препаратами, понижающими порог эпилептических судорог, такими как теофиллин. В случае судорожных припадков лечение левофлоксацином должно быть прекращено.

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты со скрытыми или действительными дефектами в деятельности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут быть предрасположены к гемолитическим реакциям при лечении хинолонными антибактериальными средствами, поэтому левофлоксацин должен применяться с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как левофлоксацин выводится главным образом почками, доза левофлоксацина для пациентов с почечной недостаточностью должна корректироваться.

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызвать серьезные, теоретически смертельные реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока), иногда после начальной дозы. В таком случае, нужно немедленно прекратить лечение левофлоксацином и связаться с врачом или врачом скорой помощи для принятия неотложных мер.

Дисгликемия

При применении всех хинолонов сообщалось о нарушениях уровня глюкозы в крови, включая как гипогликемию, так и гипергликемию у пациентов с диабетом, получавших сопутствующее лечение оральными гипогликемическими средствами (например, глибенкламидом) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. У пациентов с диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Предупреждение фотосенсибилизации

Сообщалось о фотосенсибилизации левофлоксацином. Пациентам рекомендуется не подвергать себя без особой нужды сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому излучению (например, излучению ламп дневного света или солярия) во время лечения и в течение 48 часов после прекращения лечения для предупреждения фотосенсибилизации.

Пациенты, принимающие вещества-антагонисты витамина К

Из-за возможного увеличения проб на коагуляцию (ПВ/МНО) и/или кровотечения у пациентов, получающих раствор левофлоксацина для инфузий в сочетании с веществами-антагонистами витамина К (например, варфарин), пробы на коагуляцию должны проводиться

при одновременном применении данных препаратов.

Психотические реакции

Психотические реакции были зарегистрированы у пациентов, получающих хинолоны, в том числе левофлоксацин. В очень редких случаях они прогрессировали до суицидальных мыслей и поведения, когда пациент мог нанести вред самому себе – иногда после единичной дозы левофлоксацина. В случае развития у пациента таких реакций, применение левофлоксацина должно быть немедленно остановлено и соответствующие меры должны быть приняты. Левофлоксацин должен применяться с особой осторожностью у пациентов с психическими расстройствами или пациентов с психическими заболеваниями в истории болезни.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

У пациентов, получавших фторхинолоны, включая левофлоксацин, были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT на ЭКГ и редкие случаи аритмии, включая torsades de pointes.

Поэтому с особой осторожностью хинолоны, в том числе левофлоксацин, должны использоваться у пациентов с известными факторами риска увеличения интервала QT, такими как:

- врожденный синдром увеличения QT;
- сопутствующее применение препаратов, способных увеличить интервал QT (например, классы IA и III антиаритмических препаратов, трициклические антидепрессанты, макролиды);
- нарушения электролитного баланса (например, гипокалиемия, гипомагниемия);
- пожилой возраст;
- сердечные заболевания (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты после применения фторхинолонов, особенно у пожилых пациентов.

У пациентов с аневризмой в анамнезе, либо имеющих аневризму и/или расслоение аорты, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к развитию аневризмы и расслоения аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз), фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии. В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Периферическая невропатия

Сенсорная или сенсомоторная периферическая невропатия, которая может быстро развиваться в начале применения препаратов, была зарегистрирована у пациентов, получающих фторхинолоны, в том числе левофлоксацин. Применение левофлоксацина должно быть прекращено при появлении симптомов невропатии во избежание развития необратимых состояний.

Гепатобилиарные расстройства

Случаи некротического гепатита, вплоть до угрожающей жизни печеночной недостаточности, были зарегистрированы при применении левофлоксацина, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, сепсисом. Пациентам следует прекратить применение левофлоксацина и обратиться к их врачу при появлении симптомов нарушения функций печени, таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд и болезненный живот.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Противодиабетические средства

У пациентов, получавших одновременно фторхинолоны и антидиабетические средства, отмечались нарушения уровня глюкозы в крови, включая гипергликемию и гипогликемию. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови при совместном введении этих лекарственных средств.

Дигоксин

В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев было установлено, что левофлоксацин не оказывает никакого существенного влияния на пиковые концентрации в плазме, AUC и другие параметры для дигоксина. Абсорбция и фармакокинетика левофлоксацина были сходны в присутствии или в отсутствие дигоксина. Поэтому при назначении одновременно не требуется корректировка дозы для левофлоксацина или дигоксина.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено.

Концентрация левофлоксацина при одновременном приеме фенбуфена повышается только на 13%.

Однако при одновременном назначении хинолонов и теофиллина, НПВС и других препаратов, снижающих порог судорожной готовности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной готовности головного мозга.

У пациентов, получавших лечение левофлоксацином в комбинации с непрямые антикоагулянтами (например, варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/МНО и/или развитие кровотечения, в т.ч. и тяжелого. Поэтому при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.

При одновременном применении лекарственных средств, нарушающих почечную канальцевую секрецию левофлоксацина, таких как пробенецид и циметидин, следует соблюдать осторожность особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина на 24% и пробенецида на 34%. Маловероятно, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек.

Левофлоксацин увеличивал T1/2 циклоспорина на 33%. Т.к. это увеличение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

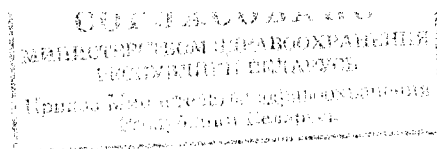
При одновременном приеме с глюкокортикостероидами повышается риск разрыва сухожилий.

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, противоритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды).

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.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ



Беременность

Существует ограниченное количество данных о применении левофлоксацина у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные эффекты в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел «Данные о доклинической безопасности»).

Однако из-за отсутствия данных у человека и из-за того, что экспериментальные данные предполагают риск повреждения фторхинолонами несущего вес хряща растущего организма, левофлоксацин не должен применяться у беременных женщин (см. разделы «Противопоказания» и «Данные о доклинической безопасности»).

Грудное вскармливание

Левофлоксацин противопоказан кормящим грудью женщинам. Недостаточно информации об экскреции левофлоксацина с грудным молоком. Однако другие фторхинолоны выводятся из организма с материнским молоком. В отсутствие данных у человека и из-за того, что экспериментальные данные предполагают риск повреждения фторхинолонами несущего вес хряща растущего организма, левофлоксацин не должен применяться у кормящих женщин (см. разделы «Противопоказания» и «Данные о доклинической безопасности»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и потенциально опасными механизмами из-за возможного появления головокружения, сонливости, скованности и расстройства зрения, что может привести к замедлению скорости психомоторной реакции и снижению способности к концентрации внимания.

УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения – 2 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

УПАКОВКА

Раствор для инфузий 5 мг/мл.

По 100 мл в полиэтиленовые бутылки, укупоренные пластиковыми колпачками.

По 100 мл или 150 мл в стеклянные бутылки, укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми.

Бутылку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Допускается для поставки в стационары упаковка 20, 35 и 40 стеклянных бутылок по 100 мл или 24 стеклянных бутылок по 150 мл, или 28 полиэтиленовых бутылок «Bottlepack» вместе с 1-2 инструкциями по медицинскому применению помещать в ящики картонные.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ООО «Ника Фармацевтика», Республика Беларусь, 222603 Минская область, Несвижский район,

пос. Альба, ул. Заводская, 1, пом. 33

тел. +375 1770 21978, факс +375 1770 21166

e-mail: nika-nesvizh2013@mail.ru