



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕВОФЛОКСАЦИН, раствор для инфузий 5 мг/мл.

Международное непатентованное наименование
Levofloxacin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Состав на одну бутылку:

Одна бутылка со 100 мл раствора содержит *действующее вещество* – левофлоксацин (в виде левофлоксацина гемигидрата) – 500,0 мг;

вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать – натрия хлорид, динатрия эдетат.

Бутылка с 100 мл раствора содержит около 355,57 мг натрия (15,46 ммоль).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий 5 мг/мл.

Прозрачный желтовато-зеленого цвета раствор.

pH – от 5,5 до 7,0; осмоляльность – от 270 до 370 мОсм/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Левофлоксацин, раствор для инфузий 5 мг/мл, показан для лечения бактериальных инфекций, чувствительных к левофлоксацину, у взрослых по следующим показаниям (см. разделы 4.4 и 5.1):

– внебольничная пневмония;

– осложненные инфекции кожи и мягких тканей;

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

– острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей (см. раздел 4.4);

– хронический бактериальный простатит;

– постконтактная профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (см. раздел 4.4).

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лекарственный препарат вводят внутривенно капельно медленно один либо два раза в день. Доза будет зависеть от типа и тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого возбудителя микроорганизма. Возможен последующий переход на пероральный прием в той же дозе.

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

Показание к применению	Суточная доза (в зависимости от степени тяжести)	Общая продолжительность лечения ¹ (в зависимости от степени тяжести)
Внебольничная пневмония	500 мг один или два раза в день	7-14 дней
Пиелонефрит	500 мг один раз в день	7-10 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг один раз в день	7-14 дней
Хронический бактериальный простатит	500 мг один раз в день	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг один или два раза в день	7-14 дней
Легочная форма сибирской язвы	500 мг один раз в день	8 недель

¹ Продолжительность лечения включает в себя пероральное и внутривенное лечение. Время для перехода с внутривенного на пероральное лечение зависит от тяжести клинической ситуации, но обычно составляет от 2 до 4 дней.

Особые группы пациентов

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

	Доза		
	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
Клиренс креатинина	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

* Применения 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 (см. раздел 4.4 «Тендинит и разрыв сухожилий» и «Удлинение интервала QT»).

Дети

Левофлоксацин противопоказан в детском и подростковом возрасте (см. раздел 4.3).

Способ применения

Раствор левофлоксацина вводится медленно в виде внутривенной инфузии; назначается один или два раза в день. Инфузия должна продолжаться 30 минут для 250 мг или 60 минут для 500 мг левофлоксацина (см. раздел 4.4).

Информация о несовместимости левофлоксацина представлена в разделе 6.2, совместимости с другими инфузионными растворами – в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину, другим хинолонам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- эпилепсия;
- поражения сухожилий, связанные с применением фторхинолонов, в анамнезе;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует избегать применения левофлоксацина у пациентов, в анамнезе которых присутствует развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон- или фторхинолон-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел 4.8). Лечение таких пациентов левофлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза-риск (см. раздел 4.3).

Риск развития резистентности

Метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) вероятно обладает корезистентностью к фторхинолонам, в том числе левофлоксацину. Поэтому левофлоксацин не рекомендован для лечения известных или предполагаемых инфекций, вызванных MRSA, за исключением случаев, когда результаты лабораторных исследований подтвердили чувствительность микроорганизма к левофлоксацину (и обычно рекомендуемые антибактериальные средства для лечения MRSA-инфекций считаются непригодными).

Резистентность *E. coli*, самого распространенного возбудителя инфекций мочевыводящих путей, к фторхинолонам варьирует. Врачам, назначающим препарат, рекомендуется учитывать местную распространенность резистентности *E. coli* к фторхинолонам.

Легочная форма сибирской язвы

Применение у людей основано на данных чувствительности *Bacillus anthracis in vitro* и на экспериментальных данных, полученных у животных, вместе с ограниченными данными у людей. Лечащим врачам следует обращаться к национальным и/или международным рекомендациям, касающимся лечения сибирской язвы.

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжавшихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько, системы организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. Эти реакции могут развиваться в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала лечения левофлоксацином.

При появлении первых признаков или симптомов каких-либо серьезных нежелательных 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 и рекомендовать пациенту обратиться к врачу за медицинской помощью.

Продолжительность инфузии

Рекомендуемое время инфузии – не менее 30 минут для 250 мг или 60 минут для 500 мг левофлоксацина. Известно, что при применении офлоксацина может наблюдаться временное снижение артериального давления и тахикардия. В редких случаях вследствие резкого падения артериального давления может произойти коллапс. Если во время инфузии левофлоксацина (левовращающегося изомера офлоксацина) произошло резкое снижение артериального давления, то вливание необходимо немедленно прекратить.

Тендинит и разрыв сухожилий

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно ахиллова сухожилия), иногда билатеральный, может возникать в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с трансплантированными солидными органами, при применении левофлоксацина в суточной дозе 1000 мг и при совместном применении с кортикостероидами. Таким образом следует избегать одновременного использования кортикостероидов (см. раздел 4.2).

При первых признаках тендинита (например, болезненный отек, воспаление) лечение левофлоксацином следует прекратить и рассмотреть возможность применения другой терапии. Для лечения пораженных конечностей должны применяться соответствующие средства (например, иммобилизация). Если появляются признаки тендинопатии, не следует использовать кортикостероиды (см. разделы 4.3 и 4.8).

*Заболевание, ассоциированное с *Clostridium difficile**

Диарея, особенно тяжелая, стойкая и/или с примесями крови, развившаяся во время или после лечения левофлоксацином (в том числе через несколько недель после лечения), может быть симптомом заболевания, ассоциированного с *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD может варьировать по тяжести от легкого до жизнеугрожающего, самой тяжелой формой которого является псевдомембранозный колит (см. раздел 4.8). Поэтому важно учитывать возможность этого диагноза у пациентов, у которых развивается тяжелая диарея в период или после лечения левофлоксацином. Если подозревается или подтверждено наличие CDAD, то применение левофлоксацина следует немедленно прекратить и без промедления начать соответствующее лечение. Препараты, угнетающие перистальтику, в данной клинической ситуации противопоказаны.

Пациенты, предрасположенные к судорогам

Фторхинолоны способны снижать порог судорожной готовности и вызывать приступы. Левофлоксацин противопоказан пациентам с эпилепсией (см. раздел 4.3). Лечение левофлоксацином следует проводить с особой осторожностью у пациентов, предрасположенных к судорогам в связи с возможностью развития приступа, а также у пациентов, принимающих одновременно препараты, снижающие порог судорожной готовности, например, теофиллин (см. раздел 4.5). При возникновении судорог (см. раздел 4.8) лечение должно быть прекращено.

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на фоне терапии левофлоксацином возможно развитие гемолиза. При необходимости назначения препарата таким пациентам их состояние следует тщательно контролировать на предмет развития гемолитических реакций.

Пациенты с нарушением функции почек

В связи с тем, что левофлоксацин выводится главным образом с мочой, доза препарата должна быть скорректирована у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности

Левифлоксацин может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности вплоть до фатальных (ангионевротический отек и анафилактический шок), в том числе и после первой дозы (см. раздел 4.8). При возникновении реакций гиперчувствительности следует немедленно прекратить лечение и рекомендовать пациентам обратиться к врачу, который должен провести соответствующие медицинские мероприятия.

Серьезные нежелательные реакции со стороны кожи

Зарегистрированы случаи тяжелых, опасных для жизни или смертельных нежелательных реакций со стороны кожи, включая токсический эпидермальный некролиз (также называемый синдромом Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут повлиять на прогноз лечения левифлоксацином (см. раздел 4.8). Во время лечения пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах серьезных кожных реакций, а затем тщательно контролироваться. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о таких реакциях, левифлоксацин следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативную терапию. Если у пациента развилась тяжелая реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла или DRESS-синдром, левифлоксацин следует отменить и никогда больше не применять у данного пациента.

Дисгликемия

Как и в случае других хинолонов, были зарегистрированы нарушения уровня сахара в крови, включая гипогликемию и гипергликемию, которые обычно встречались у пациентов с сахарным диабетом, получавших сопутствующее лечение пероральным гипогликемическим средством (например, глибенкламидом) или инсулином. Наблюдались случаи гипогликемической комы. У пациентов с диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови (см. раздел 4.8).

Профилактика фотосенсибилизации

Были зарегистрированы случаи фотосенсибилизации, связанные с лечением левифлоксацином (см. раздел 4.8). Во время лечения левифлоксацином и как минимум в течение 48 часов после его завершения необходимо избегать прямого солнечного и искусственного ультрафиолетового излучения (например, посещение солярия), чтобы избежать развития реакций фотосенсибилизации.

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К

При совместном применении левифлоксацина с антагонистами витамина К следует контролировать свертываемость крови в связи с повышенным риском увеличения показателей свертываемости крови (ПВ/МНО) и/или кровотечений (см. раздел 4.5).

Психотические реакции

Зарегистрированы случаи психотических реакций при применении фторхинолонов, включая левифлоксацин. В очень редких случаях отмечены такие реакции как суицидальные мысли и угрожающее жизни поведение, в том числе и после первой дозы (см. раздел 4.8). Лечение следует прекратить при первых признаках подобных реакций и рекомендовать пациентам обратиться за консультацией к своему лечащему врачу. Необходимо рассмотреть другое антибактериальное лечение без фторхинолонов и принять соответствующие меры. Следует проявлять осторожность при применении левифлоксацина у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе.

Удлинение интервала QT

Сообщалось об очень редких случаях удлинения QT интервала у пациентов, получавших фторхинолоны, в том числе левифлоксацин. Следует соблюдать осторожность при применении фторхинолонов, в том числе левифлоксацина, у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT, например:

– врожденный синдром удлинения интервала QT;

- сопутствующее использование лекарственных препаратов, которые, как известно, удлиняют интервал QT (например, противоаритмические препараты классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические средства);
- нарушение электролитного баланса (например, гипокалиемия, гипомagneмия);
- заболевание сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия);
- пациенты пожилого возраста и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому у этих пациентов следует соблюдать осторожность при использовании фторхинолонов, в том числе левофлоксацина (см. разделы 4.2, 4.5, 4.8 и 4.9).

Периферическая нейропатия

Сообщалось о случаях сенсорной и сенсомоторной нейропатии, приводившей к парестезии, гипестезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости, у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые применяют левофлоксацин, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача о развитии таких симптомов нейропатии, как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний (см. раздел 4.8).

Печеночная недостаточность

Отмечены случаи некроза печени вплоть до угрожающих жизни состояний в особенности у пациентов с тяжелыми предшествующими заболеваниями, например, сепсисом (см. раздел 4.8). Пациентам следует рекомендовать при развитии симптомов печеночной недостаточности (анорексия, желтуха, темная моча, зуд, болезненный живот) прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

Обострение myasthenia gravis

Фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, обладают нейромышечной блокирующей активностью и могут обострять мышечную слабость у пациентов с *myasthenia gravis*. Тяжелые нежелательные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговый период, в том числе смертельные исходы и потребность в искусственной вентиляции легких, ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с *myasthenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендован к применению у пациентов с наличием в анамнезе *myasthenia gravis*.

Нарушения зрения

При нарушениях зрения или возникновении любых эффектов со стороны органа зрения следует немедленно проконсультироваться у офтальмолога (см. разделы 4.7 и 4.8).

Суперинфекция

Применение левофлоксацина, особенно продолжительное, может привести к усиленному росту нечувствительных к нему микроорганизмов. Если в период лечения развивается суперинфекция, то следует принять соответствующие меры.

Влияние на результаты лабораторных тестов

У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительные результаты. В этом случае следует использовать более специфичные методы.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и, следовательно, привести к ложноотрицательным результатам при бактериологической диагностике туберкулеза.

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность сердечного клапана

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов. Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом

(включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.8).

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

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

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

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи (см. раздел 4.8).

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата

Препарат содержит 355,57 мг натрия (15,46 ммоль) в 100 мл раствора, что соответствует 17,78% максимальной суточной дозы 2 г натрия, рекомендованной ВОЗ для взрослого. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эффекты других лекарственных препаратов на левофлоксацин

Теофиллин, фенбуфен и аналогичные нестероидные противовоспалительные средства

В клинических исследованиях не выявлено фармакокинетических взаимодействий между левофлоксацином и теофиллином. Однако при использовании хинолонов совместно с теофиллином, нестероидными противовоспалительными средствами и другими средствами, снижающими порог эпилептических припадков, может происходить существенное снижение порога эпилептических припадков.

Концентрации левофлоксацина в присутствии фенфубена повышались на 13% по сравнению с концентрацией при приеме одного левофлоксацина.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин оказывали статистически значимое воздействие на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс снижался под воздействием циметидина (24%) и пробенецида (34%). Это связано с тем, что оба этих препарата способны блокировать секрецию левофлоксацина в почечных канальцах. Однако с учетом доз, использовавшихся в исследовании, маловероятно, что эта статистически значимая кинетическая разница способна обладать клинической значимостью.

Левофлоксацин следует с осторожностью использовать при сопутствующем приеме препаратов, воздействующих на канальцевую секрецию, например, пробенецида и циметидина, в особенности у пациентов с нарушением почечной функции.

Другая значимая информация

Исследования клинической фармакологии показали, что фармакокинетика левофлоксацина не изменяется в клинически значимой степени при использовании левофлоксацина совместно со следующими препаратами: *кальция карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин*.

Эффекты левофлоксацина на другие лекарственные препараты

Циклоспорин

Период полувыведения циклоспорина повышается на 33% при использовании совместно с левофлоксацином.

Антагонисты витамина К

У пациентов, получавших левофлоксацин в сочетании с антагонистом витамина К (например, варфарином), отмечалось увеличение показателей свертываемости крови (ПВ/МНО) и/или кровотечения вплоть до тяжелых. В связи с этим у пациентов, получающих антагонисты витамина К, необходимо контролировать показатели свертываемости крови.

Препараты с известным удлинением интервала QT

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует с осторожностью использовать у пациентов, получающих препараты с известным удлинением интервала QT (например, противоаритмические средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Другая значимая информация

В исследовании фармакокинетического взаимодействия левофлоксацин не оказывал влияния на теофиллин (который является маркерным субстратом CYP1A2), указывая на то, что левофлоксацин не ингибирует CYP1A2.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеется ограниченное количество данных о применении левофлоксацина у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямую или косвенную репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Однако при отсутствии данных на людях и при наличии экспериментальных данных, свидетельствующих о существовании опасности повреждения хрящей растущего организма вследствие воздействия фторхинолонов, левофлоксацин не следует применять у беременных женщин (см. разделы 4.3 и 5.3).

Период лактации

Левофлоксацин противопоказан женщинам в период грудного вскармливания. Имеется недостаточно информации о выведении левофлоксацина в грудное молоко. Однако другие фторхинолоны попадают в материнское молоко. При отсутствии данных на людях и в связи с тем, что экспериментальные данные свидетельствуют об опасности повреждения хрящей растущего организма вследствие воздействия фторхинолонов, левофлоксацин не следует применять у женщин в период лактации (см. разделы 4.3 и 5.3).

Фертильность

Левофлоксацин не оказывал влияния на фертильность и репродуктивную функцию крыс.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции левофлоксацина (например, головокружение/вертиго, сонливость и нарушение зрения (см. раздел 4.8)) могут снижать психомоторные реакции и способность к концентрации внимания, что может представлять собой определенный риск при управлении транспортными средствами

или потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Приведенная ниже информация основана на данных клинических исследований и обширного пострегистрационного опыта.

Возможные нежелательные реакции перечислены по системно-органным группам и частоте встречаемости.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Системно-органные группы	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	грибковые инфекции (включая инфекции, вызванные грибами рода <i>Candida</i>), развитие резистентности патогенных микроорганизмов	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лейкопения, эозинофилия	нечасто
	тромбоцитопения, нейтропения	редко
	панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	ангионевротический отек ^a , реакции гиперчувствительности ^a (см. раздел 4.4)	редко
	анафилактический шок, анафилактоидный шок (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Эндокринные нарушения	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	редко
Нарушение метаболизма и питания	анорексия	нечасто
	гипогликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом), гипогликемическая кома (см. раздел 4.4)	редко
	гипергликемия (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Психические нарушения*	бессонница	часто
	тревога, спутанность сознания, нервозность	нечасто
	психотические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, возбуждение, необычные сновидения, ночные кошмары, бред, нарушения памяти	редко
	нарушения психики и поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и попытки суицида (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы*	головная боль, головокружение	часто
	сонливость, тремор, дисгевзия	нечасто
	судороги (см. разделы 4.3 и 4.4), парестезия	редко
	периферическая сенсорная нейропатия (см. раздел 4.4), периферическая сенсомоторная нейропатия (см. раздел 4.4), дискинезия, экстрапирамидные расстройства, паросмия	частота неизвестна

	(расстройство обоняния), включая потерю обоняния, синкопе, агевзия, идиопатическая внутричерепная гипертензия	
Нарушения со стороны органа зрения*	нарушение зрения, например, затуманенное зрение (см. раздел 4.4)	редко
	преходящая потеря зрения (см. раздел 4.4), увеит	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*	вертиго	нечасто
	звон в ушах	редко
	потеря слуха, нарушения слуха	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца**	тахикардия, учащенное сердцебиение	редко
	желудочковая тахикардия, которая может приводить к остановке сердца, желудочковая аритмия и «torsade de pointes» (сообщалось преимущественно у пациентов с факторами риска к удлинению интервала QT), удлинение интервала QT (см. разделы 4.4 и 4.9)	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов**	флебит	часто
	гипотензия	редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка	нечасто
	бронхоспазм, аллергический пневмонит	частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, тошнота	часто
	боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор	нечасто
	диарея с примесью крови, которая в очень редких случаях может являться признаком воспаления кишечника и даже псевдомембранозного колита (см. раздел 4.4), панкреатит	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности ферментов печени (АЛТ/АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТ)	часто
	повышение уровня билирубина в крови	нечасто
	желтуха и тяжелые повреждения печени, включая случаи смертельной острой печеночной недостаточности, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (см. раздел 4.4), гепатит	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей ^b	сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз	нечасто
	лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4), фиксированная лекарственная эритема	редко
	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (см. раздел 4.4), лейкоцитокластический васкулит,	частота неизвестна

	стоматит	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани*	артралгия и миалгия	нечасто
	поражения сухожилий (см. разделы 4.3 и 4.4), включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может иметь особое значение у пациентов, страдающих тяжелой <i>myasthenia gravis</i> (см. раздел 4.4)	редко
	рабдомиолиз, разрыв сухожилий (например, ахиллова сухожилия) (см. разделы 4.3 и 4.4), разрыв связок, разрыв мышц, артрит	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	повышение концентрации креатинина в крови	нечасто
	острая почечная недостаточность (например, вследствие интерстициального нефрита)	редко
Общие нарушения и реакции в месте введения*	реакции в месте введения (покраснение, боль)	часто
	астения	нечасто
	лихорадка	редко
	боли (включая боли в спине, груди и конечностях)	частота неизвестна

^a Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться уже после первого введения препарата.

^b Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться уже после первого введения препарата.

* Были зарегистрированы очень редкие случаи длительных (продолжавшихся несколько месяцев или лет) инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, затрагивавших различные, иногда несколько, системы и органы чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боли в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезией, депрессия, усталость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния) в связи с использованием хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от предшествующих факторов риска (см. раздел 4.4).

** Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечного клапана у пациентов, применявших фторхинолоны (см. раздел 4.4).

Другие возможные нежелательные реакции, относящиеся ко всем фторхинолонам:

- приступы порфирии у пациентов, уже страдающих этим заболеванием.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. В случае выявления нежелательных реакций при применении лекарственного препарата данную информацию следует передать в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (www.rceth.by).

Также информацию о выявленных нежелательных реакциях Вы можете предоставить в адрес держателя регистрационного удостоверения – РУП «Белмедпрепараты»:

- по телефонам +375-44-781-06-00 либо +375-17-222-78-38;
- посредством электронной почты pharmacovigilance@belmedpreparaty.com.

4.9 Передозировка

Согласно исследованиям токсичности на животных и клинико-фармакологическим исследованиям, проведенным с применением доз, превышающих терапевтические, наиболее важными симптомами, которых следует ожидать после острой передозировки левофлоксацином, являются симптомы со стороны центральной нервной системы, такие как спутанность сознания, головокружение, нарушение сознания и судорожные припадки, а также удлинение интервала QT.

Эффекты со стороны ЦНС, включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор, наблюдались в пострегистрационный период.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение. В связи с риском удлинения интервала QT следует проводить мониторинг ЭКГ. Гемодиализ, включая перитонеальный диализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, не эффективен. Специфического антидота не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты для системного применения. Антибактериальные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны.
АТХ: J01MA12.

Левофлоксацин – это синтетическое антибактериальное средство класса фторхинолонов, которое является S(-)-энантиомером рацемического активного вещества офлоксацин.

Механизм действия

Как и другие противомикробные средства фторхинолонового класса, левофлоксацин воздействует на комплекс ДНК-ДНК-гиразы и топоизомеразу 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 подавляющей концентрации (МПК).

Механизм резистентности

Резистентность к левофлоксацину развивается постепенно за счет 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 (характерен для *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюкс из клетки.

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

Пограничные значения

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) для левофлоксацина рекомендованные Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST) (от 01.01.2021, версия 11.0, см. на сайте www.eucast.org), которые разделяют организмы на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные, представлены в таблице ниже.

Клинические пограничные значения МПК EUCAST для левофлоксацина*:

Патоген	Чувствительный	Резистентный
<i>Enterobacteriales</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
<i>Streptococcus pneumonia</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,001 мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Bacillus spp.</i>	≤ 0,001 мг/л	> 1 мг/л
Невидоспецифические пограничные значения	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

* – для получения новой информации, касающейся критериев интерпретации тестов на восприимчивость и связанных с тестом методов и стандартов контроля качества, установленных EUCAST для этого лекарственного препарата, смотрите: www.eucast.org/clinical_breakpoints/

Распространенность резистентности может изменяться в зависимости от географического региона и со временем для отдельных видов, а потому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что возможность использования препарата остается под вопросом 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* (группы C и G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаэробные микроорганизмы: *Peptostreptococcus*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydophila pneumonia*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метициллин-резистентные*, коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*.

Устойчивые микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecium*.

* Метициллин-резистентный *S. aureus* вероятнее всего обладает ко-резистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

При приеме внутрь левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 1-2 ч. Абсолютная биодоступность: около 99-100%.

Прием пищи незначительно влияет на всасывание левофлоксацина.

Постоянная концентрация в плазме достигается через 48 часов после приема дозы 500 мг один или два раза в сутки.

Распределение

Связь с белками сыворотки крови составляет 30-40%.

Объем распределения в среднем составляет 100 л после однократного и повторного приема доз 500 мг, что указывает на широкое распределение в тканях организма.

Левофлоксацин проникает в слизистую оболочку бронхов, альвеолярные макрофаги, легочную ткань, кожу, ткань предстательной железы и мочу. Левофлоксацин плохо проникает в цереброспинальную жидкость

Метаболизм

Левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени. Метаболиты дезметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина составляют менее 5% от принятой дозы и выводятся почками. Левофлоксацин стереохимически стабилен и не подвергается хиральной инверсии.

Выведение

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

Общий клиренс левофлоксацина после однократного приема в дозе 500 мг составляет $175 \pm 29,2$ мл/мин. Фармакокинетика после перорального и внутривенного введения не имеет существенных различий, поэтому предполагается, что оба пути взаимозаменяемы.

Линейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение почечной функции влияет на фармакокинетику левофлоксацина. При снижении почечной функции выведение почками и клиренс снижаются, период полувыведения увеличивается, как это следует из представленной ниже таблицы:

Cl_{cr} (мл/мин)	<20	20-40	50-80
Cl_R (мл/мин)	13	26	57
$t_{1/2}$ (час)	35	27	9

Пациенты пожилого возраста

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

Различия между представителями разного пола

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

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные показывают отсутствие особой опасности для человека (на основании исследований токсичности однократной дозы, токсичности многократных

доз, канцерогенности, репродуктивной и онтогенетической токсичности).

Левифлоксацин не оказывал влияния на фертильность и репродуктивную функцию крыс, единственным его воздействием на плод было замедленное созревание, вызванное токсическим действием на материнский организм.

Левифлоксацин не индуцировал мутации гена в клетках бактерий или млекопитающих, но индуцировал хромосомные аберрации в клетках легких китайских хомяков *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 выявили генотоксичности.

Исследования на мышах показали фототоксическую активность левифлоксацина только при очень высоких дозах левифлоксацина. Левифлоксацин не продемонстрировал генотоксического потенциала в анализе фотомутагенности и уменьшал развитие опухоли в исследовании фотоканцерогенности.

Как и другие фторхинолоны, левифлоксацин оказывал влияние на хрящ (образование пузырей и полостей) у крыс и собак. Эти эффекты были более выражены у молодых животных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид
Динатрия эдетат
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Препарат Левифлоксацин нельзя смешивать с гепарином или щелочными растворами (например, гидрокарбонатом натрия) и другими лекарственными препаратами, кроме перечисленных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

3 года.

Срок хранения лекарственного препарата после разбавления указан в разделе 6.6.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 5 °С до 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мл в бутылки стеклянные, укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками алюминиевыми. На бутылки наклеивают этикетки из бумаги писчей или этикетки самоклеящиеся. Каждую бутылку вместе с листком-вкладышем помещают в индивидуальную пачку из картона.

Для поставки в стационары: 24 бутылки вместе с листком-вкладышем помещают в ящики из гофрированного картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с ним

Данный лекарственный препарат предназначен только для однократного применения.

Во время инфузии защита от света не требуется.

Перед применением необходимо визуально проверить бутылки с препаратом. Препарат следует использовать только в том случае, если раствор является прозрачным и не содержит частиц.

С микробиологической точки зрения препарат после вскрытия подлежит немедленному

прымененню.

Левифлоксацин, раствор для инфузий 5 мг/мл, совместим со следующими растворами для инфузий:

- раствор натрия хлорида 0,9%;
- раствор глюкозы 5%;
- раствор глюкозы 2,5% в растворе Рингера.

Химическая и физическая стабильность лекарственного препарата после разбавления вышеуказанными растворами продемонстрирована в течение 48 часов при температуре хранения не выше 25°C, однако с микробиологической точки зрения раствор для инфузий подлежит немедленному применению. Если раствор для инфузий не использован сразу после разбавления, длительность и условия хранения являются ответственностью работника.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 27.02.2007 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА