

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

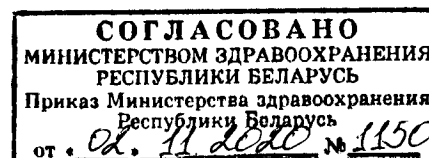
по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Леффтар/Lefftar

Международное непатентованное название: Левофлоксацин/Levofloxacin

Форма выпуска: Раствор для инфузий.

Описание: прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета.



Состав

1 флакон (100 мл) содержит:

активное вещество: левофлоксацин (в форме левофлоксацина гемигидрата) – 500 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Лекарственное средство содержит приблизительно 375 мг (~ 16 ммоль) натрия (в виде натрия хлорид и натрия гидроксид) на 100 мл раствора для инфузий, что эквивалентно 18,75 % от рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия в количестве 2 г на взрослого человека.

pH раствора для инфузии составляет приблизительно 4,8.

Осмоляльность раствора для инфузии составляет примерно 300 мОсмоль/кг.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения, производные хинолонов. Фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Леффтар - противомикробное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Левофлоксацин, активное вещество препарата, представляет собой оптически активный левовращающий изомер офлоксацина - L-офлоксацин. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах.

Связь между ФК и ФД

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

Механизм резистентности

Резистентность к левофлоксацину развивается за счет мутаций места-мишени в обоих топоизомеразах II типа, ДНК-гиразе и топоизомеразе IV. Другие механизмы резистентности, такие как изменение проницаемости клеточной стенки (распространен для *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюкс из клетки, также могут влиять на чувствительность к левофлоксацину.

Наблюдается перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Между левофлоксацином и другими классами антибактериальных средств обычно отсутствует перекрестная резистентность, что обусловлено механизмом действия.

Распространенность резистентности среди конкретного вида может различаться в зависимости от географического региона и сезона, с течением времени, в связи с чем желательна иметь локальную информацию о резистентности, особенно при лечении инфекций тяжелой формы. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что пригодность использования лекарственного средства вызывает вопросы хотя бы в некоторых случаях, рекомендуется обратиться за консультацией в экспертный орган.

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные бактерии: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* с чувствительностью к метициллину, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, *gynn C и G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*.

Аэробные грамотрицательные бактерии: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаэробные микроорганизмы: *Peptostreptococcus*

Другие микроорганизмы: *Chlamydomphila pneumonia*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Gegionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumonia*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* с резистентностью к метициллину*, *Coagulase negative 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*.

*В отношении *S. aureus* с резистентностью к метициллину существует очень высокая вероятность корезистентности к фторхинолонам, включая левофлоксацин.

Фармакокинетика

Всасывание

При разовой дозе 500 мг (инфузия в течение 60 минут) максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,3 часа и составляет 5,2-6,9 мкг/мл.

Фармакокинетика левофлоксацина имеет линейный характер и предсказуема при однократном и многократном введении препарата. Плазменный профиль концентраций левофлоксацина после внутривенного (в/в) введения аналогичен таковому при приеме таблеток. Поэтому пероральный и в/в пути введения могут считаться взаимозаменяемыми.

Распределение

Связывание с белками плазмы – 30-40%.

Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочевыделительной системы, половые органы, костную ткань, предстательную железу, полиморфноядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги.

Плохо проникает в спинномозговую жидкость.

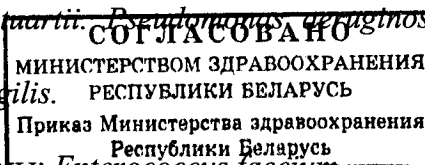
Метаболизм

Небольшая часть левофлоксацина метаболизируется в печени.

Левофлоксацин метаболизируется в очень малой степени, с образованием метаболитов дезметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина. Эти метаболиты составляют <5% дозы, выводимой с мочой. Левофлоксацин стереохимически стабилен и не подвергается хиральной инверсии.

Выведение

После в/в введения разовой дозы 500 мг период полувыведения составляет 6-8 часов.



Выводится преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Около 87% дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 48 часов. Менее 4% обнаружено в кале за период 72 часа.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика левофлоксацина зависит от функционального состояния почек. При снижении почечной функции выведение почками и клиренс снижаются, а период полувыведения увеличивается, как показано в таблице ниже:

Cl _{cr} [мл/мин]	<20	20-40	50-80
Cl _R [мл/мин]	13	26	57
t _{1/2} [ч]	35	27	9

Пожилые пациенты

Нет существенных различий в кинетике левофлоксацина у молодых и пожилых пациентов, за исключением различий связанных с изменениями клиренса креатинина.

Различия между представителями разного пола

Раздельный анализ для пациентов мужского и женского пола показал небольшие или незначительные гендерные различия в фармакокинетике левофлоксацина. Нет доказательств того, что эти гендерные различия имеют клиническое значение.

Данные по доклинической безопасности

Доклинические данные показывают отсутствие **особой опасности для человека** (на основании исследований токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз, канцерогенности, репродуктивной и онтогенетической токсичности) **Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь**

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

Левофлоксацин не индуцировал мутации гена в клетках бактерий или млекопитающих, но индуцировал хромосомные aberrации в клетках легких китайских хомяков *in vitro*. Эти эффекты могут быть связаны с ингибированием топоизомеразы II. Тесты *in vivo* (микронуклеус, сестринский хроматидный обмен, внеплановый синтез ДНК, тест определения частоты доминантных леталей) не выявили генотоксичности.

Исследования у мышей показали фототоксическую активность левофлоксацина только при очень высоких дозах левофлоксацина. Левофлоксацин не показал генотоксического потенциала в анализе фотомутагенности и уменьшил развитие опухоли в исследовании фотоканцерогенеза.

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

Показания к применению

Леффтар, раствор для инфузий 500 мг/100 мл, показан взрослым для лечения следующих инфекций (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»):

- Острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Хронический бактериальный простатит.
- Легочная форма сибирской язвы: постконтактная профилактика и лечение (см. раздел «Меры предосторожности»).

Для инфекций, указанных ниже, раствор Леффтар 5 мг/мл для инфузий следует применять только тогда, когда другие антибиотики, обычно рекомендуемые для лечения этих инфекций, считаются неподходящими:

- Внебольничная пневмония.
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей».

Следует учитывать официальное руководство по правильному применению антибактериальных лекарственных средств.

Способ применения и дозы

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек

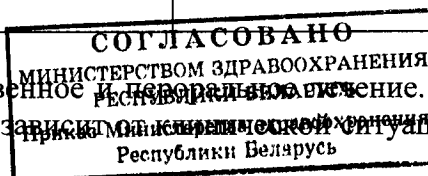
Инфузионный раствор левофлоксацина 500 мг вводят внутривенно капельно медленно. Продолжительность инфузии 1 флакона (100 мл) раствора левофлоксацина 500 мг должна составлять не менее 60 минут (при введении 250 мг/50 мл - не менее 30 мин). В зависимости от состояния больного через несколько дней лечения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

Эти рекомендации относятся к пациентам с клиренсом креатинина >50 мл/мин. Для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин требуется корректировка режима дозирования.

Дозирование у взрослых пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин):

Показание	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
Острый 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 внутривенное и пероральное лечение. Время перехода от внутривенного к пероральному лечению зависит от клинической ситуации, но обычно составляет от 2 до 4 дней.



Дети

Левофлоксацин в виде раствора для инфузий противопоказан у детей и растущих подростков (см. раздел «Противопоказания»).

Корректировка дозы у взрослых пациентов с почечной дисфункцией

Применение левофлоксацина должно проходить с осторожностью при наличии почечной недостаточности. Тщательное клиническое наблюдение и соответствующие лабораторные исследования должны быть выполнены до и во время терапии, так как элиминация левофлоксацина может быть уменьшена. Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому при лечении больных с ограниченной функцией почек требуется снижать дозу препарата.

Никаких корректировок не требуется для пациентов с клиренсом креатинина >50 мл/мин.

У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина ≤50 мл/мин) необходима коррекция режима дозирования, чтобы избежать накопления левофлоксацина за счёт уменьшения клиренса.

Корректировка дозы у взрослых пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤50 мл/мин):

- раствор Рингера с декстрозой 2,5 %;
- многокомпонентные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к левофлоксацину или любому другому хинолону, и к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства (см. раздел «Состав»);
- эпилепсия;
- поражения сухожилий, связанные с приемом хинолонов в анамнезе;
- беременность и период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов пожилого возраста в связи с высокой вероятностью наличия сопутствующего снижения функции почек, при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Побочное действие

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органической классификацией MedDRA и частотой встречаемости. Категории частоты определяются по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: нечасто - грибковые инфекции, включая кандидоз, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - лейкопения, эозинофилия; редко - тромбоцитопения, нейтропения; частота неизвестна - агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности; частота неизвестна - анафилактический шок, анафилактоидный шок. Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда возникать даже после применения первой дозы.

Эндокринные нарушения: редко - синдром несоответствующей секреции АДГ.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто - анорексия; редко - гипогликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом); частота неизвестна - гипергликемия, гипонатриемия, метаблическая кома.

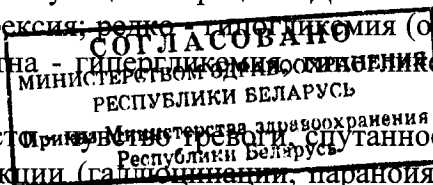
Психические нарушения:* часто - бессонница; нечасто - раздражительность, спутанность сознания, нервозность; редко - бред, психотические реакции (галлюцинации, паранойя), депрессия, возбуждение, необычные сновидения, ночные кошмары; частота неизвестна - психотические реакции с саморазрушающим поведением, включая суицидальную направленность мышления или действий.

Нарушения со стороны нервной системы:* часто - легкое головокружение, головная боль; нечасто - сонливость, тремор, дисгевзия (субъективное расстройство вкуса); редко - парестезии, судороги; частота неизвестна - сенсорная или сенсомоторная периферическая нейропатия, изменение восприятия обонятельных ощущений, включая потерю обоняния, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия (потеря вкуса), синкопе, идиопатическая внутричерепная гипертензия.

Нарушения со стороны органа зрения:* редко - нарушения зрения, такие как затуманенное зрение; частота неизвестна - преходящая потеря зрения, увеит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:* нечасто - вертиго; редко - тиннит (звон в ушах); частота неизвестна - нарушение слуха, потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца: часто - флебит; редко - тахикардия, учащенное сердцебиение, снижение артериального давления; частота неизвестна - желудочковая тахикардия, ко-



торая может приводить к остановке сердца, желудочковая аритмия и «torsade de pointes» (сообщалось преимущественно у пациентов с фактором риска к удлинению интервала QT), удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка; частота неизвестна - бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто - диарея, тошнота, рвота; нечасто - боли в животе, диспепсия, вздутие живота, запор; частота неизвестна - геморрагическая диарея, в редких случаях, может свидетельствовать об энтероколите, включая псевдомембранозный (см.раздел «Меры предосторожности»), панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности печёночных ферментов (АЛТ/АСТ, ЩФ, ГГТП); нечасто - повышение уровня билирубина в крови; частота неизвестна - гепатит; сообщалось о случаях желтухи и тяжёлом поражении печени, включая смертельные случаи острой печёночной недостаточности при приёме левлофлосацина, преимущественно у пациентов с тяжёлыми основными заболеваниями.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз; редко - эозинофилия и системные симптомы (DRESS-синдром) (см.раздел «Меры предосторожности»), фиксированная лекарственная эритема; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению, лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

Кожно-слизистые реакции могут развиваться уже после первой дозы через несколько минут или часов после введения препарата.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:* нечасто - суставные и мышечные боли; редко - поражения сухожилий, в том числе тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может иметь особое значение у пациентов с миастенией gravis; частота неизвестна - острый некроз скелетных мышц (рабдомиолиз), разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - повышение уровня креатинина крови; редко - острая почечная недостаточность (например, в случаях интерстициального нефрита).

Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто - реакции в месте введения (боль, покраснение); нечасто - астения; редко - повышение температуры тела; частота неизвестна - боли (включая боли в спине, груди и конечностях).

Другие возможные нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с применением фторхинолонов: приступы порфирии у пациентов с наличием порфирии.

*Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжавшихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьёзных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека и органы чувств, (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии ассоциированные с парестезией, депрессию, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска (см.раздел «Меры предосторожности»).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <http://www.rceth.by> или на сайт www.rebpharma.by).

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

Меры предосторожности

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

Длительные, инвалидизирующие, 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 систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. Лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить при первых признаках или симптомах серьезного побочного эффекта и рекомендовать пациентам обратиться к врачу за медицинской помощью.

Риск аневризмы аорты и расслоения аорты

Эпидемиологические исследования сообщают о повышенном риске аневризмы и расслоения аорты после приема фторхинолонов, особенно у пожилых людей. Таким образом, фторхинолоны следует использовать только после тщательной оценки риска и пользы, и после рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с наличием аневризмы в семейном анамнезе, или у пациентов с диагнозом аневризмы аорты и/или расслоения аорты или в присутствии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к аневризме и расслоению аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса сосудов, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, гипертония, атеросклероз). В случае внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Риск развития резистентности

Устойчивые к метициллину *S. aureus*, скорее всего, будут обладать резистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения известных или подозреваемых инфекций MRSA, если лабораторные результаты не подтвердили восприимчивость организма к левофлоксацину (и обычно рекомендуемые антибактериальные средства для лечения MRSA-инфекций считаются неуместными).

Резистентность к фторхинолонам кишечной палочки - наиболее распространенного патогена, участвующего в инфекциях мочевыводящих путей - варьируется по всему Европейскому союзу. Врачам рекомендуется учитывать местную распространенность устойчивости кишечной палочки к фторхинолонам.

Сибирская язва

Легочная форма сибирской язвы: использование у людей основано на данных о восприимчивости *Bacillus anthracis in vitro* и экспериментальных данных на животных, а также ограниченных данных о людях. Лечащие врачи должны обращаться к национальным и/или международным согласованным документам относительно лечения сибирской язвы.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Продолжительность введения

Рекомендуемая продолжительность введения составляет не менее 60 мин для 500 мг раствора для инфузий. Если при вводе левофлоксацина наблюдается выраженное снижение артериального давления, следует немедленно прекратить введение препарата.

Тендинит и разрыв сухожилия

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, может возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения у пациентов в случае применения левофлоксацина в суточной дозе 1000 мг. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, у пациентов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов. При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием левофлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии. Суточная доза должна корректироваться у пожилых пациентов на основе клиренса креатинина (см. раздел 4.2). Поэтому необходимо тщательное наблюдение за этими пациентами, если им назначают левофлоксацин.

Заболевания, вызванные Clostridium difficile

Диарея, особенно тяжелая, стойкая и/или геморрагическая, во время или после лечения левофлоксацином (в том числе через несколько недель после лечения) может быть симптомом болезни, вызванной *Clostridium difficile*, наиболее тяжелой формой которого является псевдомембранозный колит (см. раздел «Побочное действие»). Если возникают подозрения на псевдомембранозный колит, следует сразу прекратить инфузию препарата и немедленно начать соответствующее лечение. Средства, подавляющие моторику кишечника, противопоказаны в этой клинической ситуации.

Пациенты, склонные к судорогам

Лефтар противопоказан пациентам с эпилепсией, как и все остальные препараты класса фторхинолонов. Этот препарат, как и другие хинолоны, следует применять с крайней осторожностью пациентам, склонным к судорогам. Судорожная готовность может повышаться и при одновременном применении с фенобуфеном и сходными с ним нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами или теофиллином. В случае появления судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с латентными или имеющимися дефектами глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы склонны к гемолитическим реакциям при лечении антибактериальными средствами группы хинолонов, поэтому левофлоксацин им следует применять с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно почками, требуется коррекция дозы для больных с ослабленной функцией почек (почечной недостаточностью).

Реакции повышенной чувствительности

Левофлоксацин может вызвать серьезные, потенциально смертельные реакции повышенной чувствительности (например, ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока) после применения начальной дозы. В этом случае пациентам следует немедленно прекратить лечение и обратиться к врачу.

Тяжелые кожные побочные реакции

Были отмечены тяжелые кожные побочные реакции (ТКПР), включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН: также известный как синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или смертельными (см. раздел «Побоч-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ные действия»). Во время консультации врача пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах серьезных кожных реакций. Если появляются признаки и симптомы, указывающие на данные реакции, левофлоксацин следует немедленно прекратить и следует рассмотреть альтернативное лечение. Если у пациента развилась серьезная реакция, такая как ССД, ТЭН или DRESS-синдром с использованием левофлоксацина, лечение левофлоксацином не должно быть возобновлено у этого пациента в любое время.

Дисгликемия

Как и со всеми хинолонами, сообщалось о нарушениях уровня глюкозы в крови, включая гипогликемию и гипергликемию, обычно у пациентов с диабетом, получающих сопутствующее лечение пероральным гипогликемическим средством (например, глибенкламидом) или с инсулином. Зарегистрированы случаи гипогликемической комы. У пациентов с диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови (см. раздел «Побочное действие»).

Профилактика фотосенсибилизации

Хотя фотосенсибилизация возникает очень редко при применении левофлоксацина, пациентам рекомендуется избегать воздействия сильных солнечных лучей или искусственного УФ-излучения во время лечения и в течение 48 часов после прекращения лечения, чтобы предотвратить фотосенсибилизацию.

Пациенты, которые получали антагонисты витамина К

Учитывая возможное увеличение показателей коагуляционных тестов (снижение тромбопластинового времени/увеличение МНО) и/или кровотечений у пациентов, которые получали левофлоксацин в сочетании с антагонистом витамина К (например, варфарином), следует проводить мониторинг коагуляционных тестов, когда эти препараты назначаются одновременно.

Психотические реакции

Сообщалось о психотических реакциях у пациентов, получавших хинолоны, включая левофлоксацин. В редких случаях они прогрессировали до суицидальных мыслей и саморазрушающего поведения, иногда только после применения одной дозы левофлоксацина. Если у пациента возникают эти реакции, применение левофлоксацина следует прекратить и принять соответствующие меры. Рекомендуется с осторожностью применять левофлоксацин пациентам с психотическими расстройствами или пациентам с психическими заболеваниями в анамнезе.

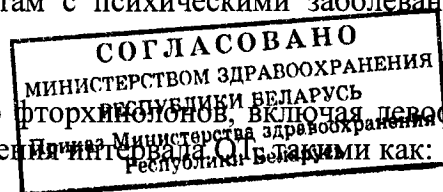
Удлинение интервала QT

Следует с осторожностью относиться к применению фторхинолонов, включая левофлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT, такими как:

- врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- одновременное применение лекарственных средств, известных своей способностью удлинять интервал QT (например, антиаритмических средств класса IA и III, трициклических антидепрессантов, макролидов, антипсихотических средств);
- нескорректированный электролитный дисбаланс (например, гипокалиемия, гипомagneмия);
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия). Пожилые пациенты и женщины могут быть более чувствительными к препаратам, пролонгирующим интервал QT. Поэтому следует соблюдать осторожность при использовании фторхинолонов, в том числе левофлоксацина в этих популяциях.

Периферическая невропатия

Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей 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, если развиваются симптомы невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.



Гепатобилиарная система

Сообщалось о случаях некротического гепатита, печёночной недостаточности, угрожающей жизни, при применении левофлоксацина, преимущественно у пациентов с тяжёлыми основными заболеваниями, например сепсисом (см. раздел «Побочное действие»). Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу, если возникают такие проявления и симптомы заболевания печени, как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или боли в области живота.

Обострение миастении

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, обладают нервно-мышечной блокирующей активностью и могут усиливать мышечную слабость у пациентов с миастенией. Постмаркетинговые серьезные побочные реакции, включая смерть и потребность в кислороде, были связаны с использованием фторхинолонов у пациентов с миастенией. Левофлоксацин не рекомендуется пациентам с миастенией в анамнезе.

Нарушения зрения

Если зрение ухудшается или возникает какое-либо воздействие на глаза, следует немедленно обратиться к окулисту.

Суперинфекция

Использование левофлоксацина, особенно если оно пролонгировано, может привести к чрезмерному росту нечувствительных организмов. Если суперинфекция происходит во время терапии, следует принять соответствующие меры.

Вмешательство в лабораторные исследования

У пациентов, получавших левофлоксацин, определение опиатов в моче может давать ложноположительные результаты. Может оказаться необходимым подтвердить положительные результаты опиатных испытаний более конкретными методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и, следовательно, может давать ложноотрицательные результаты при бактериологической диагностике туберкулеза.

Информация о вспомогательных веществах

Лекарственное средство содержит приблизительно 375 мг (~ 16 ммоль) натрия (в виде натрия хлорид и натрия гидроксид) на 100 мл раствора для инфузий, что эквивалентно 18,75 % от рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия в количестве 2 г на взрослого человека.

Это следует учитывать у пациентов на контролируемой натриевой диете и в тех случаях, когда требуется ограничение жидкости.

Особые указания

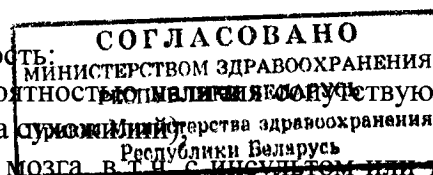
При назначении Леффтара следует соблюдать осторожность:

- пациентам пожилого возраста (в связи с высокой вероятностью снижения функции почек и увеличенным риском разрыва судорожного пузыря);
- пациентам с предшествующим поражением головного мозга, в т.ч. с инсультом или тяжелой травмой головного мозга (в связи с повышением судорожной готовности);
- пациентам с сахарным диабетом (возможно развитие гипогликемии);
- больным с нарушением функции почек (препарат назначается с осторожностью одновременно с препаратами, которые блокируют канальцевую секрецию).

Больным рекомендуется избегать пребывания на солнце или УФ-облучения во избежание развития фотосенсибилизации.

При тяжелой пневмонии, вызванной пневмококком, применение препарата Леффтар может быть недостаточно эффективным. Госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, могут потребовать применения комбинированной терапии.

При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить Леффтар и начать соответствующее лечение. В таких случаях нельзя применять лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника.



Инфузионный раствор лекарственного средства нельзя смешивать с гепарином или растворами со щелочной реакцией (например, с раствором натрия бикарбоната).

Применение в педиатрии

Противопоказан к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами

Некоторые нежелательные эффекты (например, головокружение/вертиго, сонливость, нарушения зрения) могут ухудшить способность пациента концентрироваться и реагировать и, следовательно, могут представлять риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, управление транспортными средствами или работающими механизмами). В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеется ограниченное количество данных о применении левофлоксацина у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные эффекты в отношении репродуктивной токсичности. Однако из-за отсутствия данных на людях и при наличии экспериментальных данных, которые свидетельствуют о риске повреждения фторхинолонами хрящей растущего организма, левофлоксацин не следует применять у беременных женщин.

Лактация

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

Фертильность

Левофлоксацин не вызывал ухудшения фертильности или репродуктивной функции у крыс.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Теофиллин, фенбуфен или аналогичные нестероидные противовоспалительные препараты

Фармакокинетических взаимодействий между левофлоксацином и теофиллином не выявлено по результатам клинических исследований. Однако при использовании хинолонов совместно с теофиллином, нестероидными противовоспалительными средствами и другими средствами, снижающими порог судорожной активности мозга, может происходить существенное снижение порога судорожной готовности.

Концентрации левофлоксацина были приблизительно на 13% выше в присутствии фенбуфена по сравнению с монотерапией.

МОЖЕТ ПРОИЗОЙТИ
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин оказывали статистически значимое воздействие на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижался на фоне применения циметидина (24%) и пробенецида (34%). Это связано с тем, что оба этих лекарственных средства 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.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении левофлоксацина и лекарственных средств, влияющих на секрецию в почечных канальцах, таких, как пробенецид и циметидин, в частности, у пациентов с нарушением почечной функции.

Другая важная информация

Исследования клинической фармакологии показали, что фармакокинетика левофлоксацина не изменяется в какой-либо клинически значимой степени при совместном применении левофлоксацина и следующих лекарственных средств: кальция карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Воздействие левофлоксацина на другие лекарственные средства

Циклоспорин

Период полувыведения циклоспорина повышается на 33% при совместном применении с левофлоксацином.

Антагонисты витамина К

У пациентов, получавших левофлоксацин в комбинации с антагонистом витамина К (например, варфарином), отмечалось удлинение протромбинового времени (снижение тромбoplastинового времени/увеличение) и/или кровотечения вплоть до тяжелых. Следовательно, у пациентов, получающих антагонисты витамина К, необходимо контролировать результаты коагуляционной пробы.

Лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT

Как и другие фторхинолоны, левофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, получающих лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT (например, противаритмические препараты классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептически).

Другая важная информация

В фармакокинетическом исследовании левофлоксацин не оказывал влияния на фармакокинетику теофиллина (который является маркерным субстратом CYP1A2), указывая на то, что левофлоксацин не ингибируется CYP1A2.

Передозировка

Симптомы

Наиболее важными признаками, ожидаемыми в случае острого передозирования левофлоксацином, являются симптомы со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, головокружение, нарушения сознания, приступы судорог до ритмичных подергиваний, галлюцинации и тремор).

В клинико-фармакологических исследованиях с применением супра-терапевтических доз левофлоксацина, было показано удлинение интервала QT.

Лечение

В случае передозировки проводят симптоматическое лечение. В связи с риском удлинения интервала QT следует проводить мониторинг ЭКГ.

Левофлоксацин не выводится посредством гемодиализа, включая перитонеальный диализ и постоянный перитонеальный диализ. Специфических антидотов не существует.

Упаковка

100 мл лекарственного средства в стеклянном флаконе из бесцветного стекла, укупоренном пробкой из бромбутилкаучука и обкатанном колпачком «флип-офф».

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения и срок годности

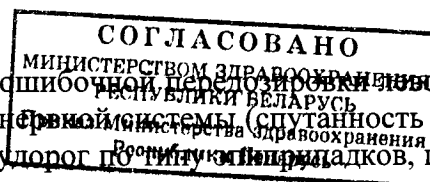
Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту врача.



Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Риб-Фарма», 223216, Минская область, Червенский район, г.п. Смилевичи, ул. Садовая, 1, Республика Беларусь, тел./факс:(+375)17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, www.rebpharma.by.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь