

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Левофлоксацин

Регистрационный номер: ЛСР-001900/10.

Торговое название препарата: Левофлоксацин.

Международное непатентованное название: левофлоксацин.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав

Активное вещество: левофлоксацина гемидрат в пересчете на левофлоксацин - 500 мг.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 900 мг, вода для инъекций - до 100 мл.

Описание: прозрачная зеленовато-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство, фторхинолон.

Код АТХ: J01MA12.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика. Левофлоксацин - синтетический антибиотик из группы фторхинолонов, оптически активный левовращающий изомер офлоксацина (-)-(-)-энантиомер. Обладает широким спектром антимикробного действия.

Ингибирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку ДНК, подавляет репликацию ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микроорганизмов.

Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

Чувствительные микроорганизмы (МПК ≤ 2 мг/л; зона ингибирования ≥ 17 мм):

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus coagulase-negative methi-S/I* (коагулазонегативные, метициллин-чувствительные/резистентные), *Staphylococcus aureus methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus* spp. CNS (коагулазонегативные), *Streptococcus* spp. G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae peni I/S/R* (пенициллин-умеренно чувствительные/резистентные), *Streptococcus pneumoniae peni II/S/R* (пенициллин-чувствительные/резистентные), *Streptococcus pyogenes*, *Viridans streptococci peni-S/R* (пенициллин-чувствительные/резистентные);

- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae amphi-S/R* (ампициллин-чувствительные/резистентные), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis* β/β (продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* non PPNG/PPNG (непродуцирующие и продуцирующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, могут потребовать комбинированного лечения), *Pseudomonas* spp., *Saimonella* spp., *Serratia marcescens*, *Serratia* spp.;

- анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* spp., *Clodristium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp.;

- другие микроорганизмы: *Bartonella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp., *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* spp., *Ureaplasma urealyticum*.

Умеренно чувствительные микроорганизмы (МПК = 4 мг/л; зона ингибирования 16-14 мм):

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis methi-R* (метициллинорезистентные), *Staphylococcus haemolyticus methi-R* (метициллинорезистентные);

- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campylobacter jejuni/coli*;

- анаэробные микроорганизмы: *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.

Резистентные к левофлоксацину микроорганизмы (МПК > 8 мг/л; зона ингибирования < 13 мм):

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus methi-R* (метициллинорезистентные), *Staphylococcus coagulase-negative methi-R* (коагулазонегативные метициллинорезистентные);

- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans*;

- анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron*;

- другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium*.

Резистентность

Резистентность к левофлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутаций генов, кодирующих топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности, такие как нарушение пенетрации препарата через клеточную мембрану (механизм, характерный для *Pseudomonas aeruginosa*) и механизм эффлюкса (активного выведения противомикробного средства из микробной клетки), могут также уменьшать чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину. В связи с особенностями механизма действия левофлоксацина обычно не наблюдается перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими противомикробными средствами.

Клиническая эффективность (эффективность в клинических исследованиях при лечении инфекций, вызываемых перечисленными ниже микроорганизмами):

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;

- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*;

- другие: *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Фармакокинетика. После внутривенной 60-мин инфузии левофлоксацина в дозе 500 мг здоровым добровольцам максимальная концентрация в плазме (С_{max}) составляла в среднем 6,2 мг/мл. Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Разовое и постоянное состояние концентрации левофлоксацина в плазме крови при введении 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 ч.

При многократном внутривенном введении левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней С_{max} составляла 6,4±0,8 мг/мл, а минимальная концентрация (концентрация перед введением очередной дозы, С_{min}) в плазме крови составляла 0,6±0,2 мг/мл. При многократном внутривенном введении левофлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней С_{max} составляла 7,9±1,1 мг/мл, а С_{min} - 2,3±0,5 мг/мл.

Распределение. Связь с белками плазмы 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. Левофлоксацин хорошо проникает в ткань легкого, слизистую оболочку бронхов, альвеолярную жидкость, альвеолярные макрофаги с коэффициентами пенетрации (отношение концентрации в органе, ткани или биологической жидкости к концентрации в плазме крови) в ткань легкого, слизистую оболочку бронхов и жидкость эпителиальной выстилки 2-5, 1,1-1,8 и 0,8-3, соответственно. При введении левофлоксацина по 500 мг 1 или 2 раза в сутки в течение 3-х дней максимальные концентрации левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после введения и составляли 4,0 и 6,7 мг/мл, соответственно. Хорошо проникает в кортикальную и губчатую костную ткань (коэффициент пенетрации 0,1-3), ткань предстательной железы (среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляло 1,84). В моче создаются высокие концентрации левофлоксацина, в несколько раз превышающие концентрации левофлоксацина в плазме крови. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подвергается хиральным превращениям. Метаболизируется в незначительной степени (5 % принятой дозы) с образованием двух метаболитов - деметиллевофлоксацина и N-оксида левофлоксацина, которые выводятся почками.

Выведение. После внутривенного введения левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы крови (период полувыведения (T_{1/2}) - 6-8 ч). Выводится преимущественно почками (более 85 % принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного введения 500 мг составлял 175 ± 2,2 мл/мин.

Отсутствуют существенные различия в фармакокинетике левофлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь. Фармакокинетика у отдельных групп пациентов. Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается. Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов, за исключением различий фармакокинетики, связанных с различиями в клиренсе креатинина (КК). При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс уменьшаются, а T_{1/2} увеличивается.

Показания к применению. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами, у взрослых: - внебольничная пневмония;

- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);

- осложненные инфекции мочевыводящих путей;

- хронический бактериальный простатит;

- инфекции кожных покровов и мягких тканей;

- комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;

- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.

При применении препарата Левофлоксацин следует учитывать национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране (см. раздел «Особые указания»).

Противопоказания. Гиперчувствительность к левофлоксацину, вспомогательным веществам препарата или к другим хинолонам; эпилепсия; порочения сухожилий при применении фторхинолонов в анамнезе; псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis); детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск порочения хрящевых точек роста); беременность (нельзя полностью исключить риск порочения хрящевых точек роста у плода); грудное вскармливание (нельзя полностью исключить риск порочения хрящевых точек роста у ребенка).

С осторожностью. Предрастяженность с развитием судорог (предшествующие поражения центральной нервной системы (ЦНС), одновременный прием препаратов, снижающих порог судорожной готовности головного мозга, таких как фенбуфен, теофиллин), Латентный или манифестируемый дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск гемолитических реакций при лечении хинолонами).

Почечная недостаточность (требует обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования).

Известные факторы риска удлинения интервала QT: нескорректированные гипокалиемия и гипомagneмия; синдром врожденного удлинения интервала QT; сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия; одновременный прием лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT - антиаритмических средств класса IA и III, трициклических антидепрессантов, макролидов, нейролептиков; пожилые пациенты и пациенты женского пола могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT.

Одновременный прием пероральных гипогликемических препаратов, например, глибенкламида, или препаратов инсулина (возрастает риск развития гипогликемии).

Тяжелые нежелательные реакции на другие фторхинолоны в анамнезе, такие как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск возникновения аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина).

Психозы или психические заболевания в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Противопоказан к применению у беременных. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы. Внутривенно капельно. Режим дозирования и продолжительность лечения определяются локализацией, характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Лечение нельзя прерывать или досрочно прекращать без указания врача.

В зависимости от состояния пациента и возможности приема лекарственных препаратов рег ос, через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного введения на прием той же дозы препарата в таблетках (в связи с тем, что биодоступность левофлоксацина при приеме таблеток составляет 99-100 %).

Если случайно пропущено введение препарата, то надо, как можно скорее, ввести пропущенную дозу и далее продолжать вводить левофлоксацин согласно рекомендованному режиму дозирования.

Рекомендуемые режимы дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной функцией почек (КК > 50 мл/мин):

Показания	Разовая доза	Кратность	Суточная доза	Продолжительность
Внебольничная пневмония	500 мг	1-2 раза/сутки	500-1000 мг	7-14 дней
Инфекции кожи и мягких тканей	500 мг	1-2 раза/сутки	500-1000 мг	7-14 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг	1 раз/сутки	500 мг	7-14 дней
Пиелонефрит	500 мг	1 раз/сутки	500 мг	7-10 дней
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	250 мг	1 раз/сутки	250 мг	3 дня
Хронический бактериальный простатит	500 мг	1 раз/сутки	500 мг	28 дней
Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза	500 мг	1-2 раза/сутки	500-1000 мг	До 3 мес.
Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения	500 мг	1 раз/сутки	500 мг	До 8 нед.

Режимы дозирования у больных с нарушением функции почек (КК ≤ 50 мл/мин): левофлоксацин выводится преимущественно почками, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек требуется снижать дозу препарата (см. таблицу ниже).

Клиренс креатинина, мл/мин	Режим дозирования			
	250 мг / 24 ч	500 мг / 24 ч	500 мг / 12 ч	500 мг / 12 ч
50-20	первая доза 250 мг затем по 125 мг каждые 24 ч	первая доза 500 мг затем по 250 мг каждые 24 ч	первая доза 500 мг затем по 250 мг каждые 12 ч	первая доза 500 мг затем по 250 мг каждые 12 ч
10-10	по 125 мг каждые 48 ч	по 125 мг каждые 24 ч	по 125 мг каждые 24 ч	по 125 мг каждые 12 ч
<10	по 125 мг каждые 48 ч	по 125 мг каждые 24 ч	по 125 мг каждые 24 ч	по 125 мг каждые 24 ч
Гемодиализ*	по 125 мг каждые 48 ч	по 125 мг каждые 24 ч	по 125 мг каждые 24 ч	по 125 мг каждые 24 ч
Перитонеальный диализ*	по 125 мг каждые 48 ч	по 125 мг каждые 24 ч	по 125 мг каждые 24 ч	по 125 мг каждые 24 ч

* - после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) введения дополнительных доз не требуется. Пациентом с нарушениями функции печени не требуется коррекции режима дозирования, поскольку левофлоксацин лишь незначительно метаболизируется в печени.

Пациентом пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования, за исключением случаев снижения КК до 50 мл/мин и ниже. **Способ применения.** Инфузионный раствор препарата Левофлоксацин вводят один или два раза в сутки. Инфузионный раствор препарата Левофлоксацин вводят медленно внутривенно капельно: продолжительность инфузии одного флакона (100 мл с 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 мин, при введении половины флакона (50 мл с 250 мг левофлоксацина) - не менее 30 мин (см. раздел «Особые указания»).

Инфузионный раствор левофлоксацина (100 мл с 500 мг левофлоксацина) совместно с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы, 2,5 % раствором Рингера с декстрозой, комбинированными растворами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты), фармакоэкономическая несоместимость с гепарином или растворами, имеющими щелочную реакцию (например, с раствором бикарбоната натрия). При комнатном освещении без светозащиты инфузионный раствор может храниться не более 5 дней.

Побочное действие. Для оценки частоты развития побочных реакций используют следующие критерии: очень часто ($\geq 1/100$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/100$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко (от $< 1/10000$, включая отдельные сообщения), и «частота неизвестна» (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Нарушения со стороны сердца: редко - синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) - удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», при которой имеется риск остановки сердца (см. разделы «Передозировка», «Особые указания»).

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

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* - головная боль, головокружение; *нечасто* - сонливость, тремор, дисгевзия; *редко* - парестезия, судороги (см. раздел «Особые указания»); *частота неизвестна* (постмаркетинговые данные) - периферическая сенсорная neuropathia, синдром сенсорно-моторной neuropathia, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, потеря вкусовых ощущений, паросмия, клоническая потеря обоняния, обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Нарушения со стороны органа зрения: *редко* - нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения; *частота неизвестна* (постмаркетинговые данные) - преходящая потеря зрения, увеит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: *нечасто* - вертиго; *редко* - звон в ушах; *частота неизвестна* (постмаркетинговые данные) - снижение слуха, потеря слуха.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* - диарея, рвота, тошнота; *нечасто* - боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор; *частота неизвестна* (постмаркетинговые данные) - диарея с примесью крови, которая в очень редких случаях может быть признаком псевдомембранозного колита (см. раздел «Особые указания»); панкреатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: *нечасто* - повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; *редко* - острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *нечасто* - сыпь, зуд, крапивница, гиперидроз; *частота неизвестна* (постмаркетинговые данные) - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации, лейкоцитокластический васкулит, стоматит. Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после введения первой дозы препарата.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: *нечасто* - артралгия, миалгия; *редко* - поражение сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis); *частота неизвестна* (постмаркетинговые данные) - рабдомиолиз, разрыв связок, переломы, мышечный артрит, разрыв сухожилий (например, ахиллова сухожилия; этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения) и может носить двусторонний характер (см. также раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *нечасто* - анорексия; *редко* - гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом (возможные признаки гипогликемии: «волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь); *частота неизвестна* - гипергликемия, гипогликемическая кома (см. раздел «Особые указания»).

Инфекционные и паразитарные заболевания: *нечасто* - грибовые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов. **Нарушения со стороны сосудов:** *часто* - флебит; *редко* - снижение артериального давления.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *часто* - реакция в месте введения (болезненность, гиперемия кожи); *нечасто* - астеня; *редко* - ириексия; *частота неизвестна* - боль в спине, груди, конечностях.

Нарушения со стороны иммунной системы: *редко* - ангионевротический отек; *частота неизвестна* (постмаркетинговые данные) - анафилактический шок. Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться даже после введения первой дозы препарата.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *часто* - повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, аланинаминотрансферазы (АлАт), аспартатаминотрансферазы (АсАт)), увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ); *нечасто* - повышение концентрации билирубина в крови; *частота неизвестна* (постмаркетинговые данные) - тяжелая печеночная недостаточность, включая угрожающую жизни острую печеночную недостаточность, единичные случаи которых описаны исключительно у пациентов с тяжелыми инфекциями (сепсис) на фоне выраженной сопутствующей патологии; гепатит, желтуха.

Нарушения психики: *часто* - бессонница; *нечасто* - чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания; *редко* - психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация, нарушения сна, ночные кошмары; *частота неизвестна* (постмаркетинговые данные) - нарушения психики с нарушениями поведения, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки.

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам: *очень редко* - приступы порфирии у пациентов с порфирией.

Передозировка. *Ожидаемые симптомы острой передозировки:* со стороны ЦНС (нарушение сознания, включая спутанность сознания, галлюцинации, головокружение, тремор и судороги); тошнота; удлинение интервала QT.

Лечение передозировки: требуется тщательное наблюдение, в т.ч. ЭКГ-мониторинг. Лечение симптоматическое. Специфического антагониста не существует; левофлоксацин не выводится посредством диализа (в т.ч. гемодиализа или перитонеального диализа).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Взаимодействие, требующие соблюдения осторожности

С теофиллином, фенбуфеном или подобными лекарственными средствами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), содержащими порцию субной токсичности золотого оска. Фармакокинетика и взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено. Однако при одновременном применении других хинолонов и теофиллина, НПВП и других препаратов, снижающих порог судорожной готовности головного мозга, имеется риск снижения порога судорожной готовности головного мозга. Концентрация левофлоксацина при одновременном приеме фенбуфена повышается только на 13 %.

С непрямыми антикоагулянтами-антагонистами витамина К. У пациентов, принимающих левофлоксацин в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), иногда наблюдалось повышение протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или повышался риск развития кровотечения. При одновременном применении необходим регулярный контроль показателей свертываемости крови.

С пробенецидом и циметидином. При одновременном применении с препаратами, нарушающими почечную канальцевую секрецию (пробенецид и циметидин) выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется (с циметидином - на 24 % и пробенецидом - на 34 %). Маловыведено, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек.

С циклоспорином. Левофлоксацин увеличивает период полувыведения циклоспорилина на 33 %. Так как это увеличение является клинически незначимым, коррекция дозы циклоспорилина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

Глюкокортикостероиды. Одновременный прием глюкокортикостероидов и хинолонов повышает риск разрыва сухожилий.

С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT. Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, должен применяться с осторожностью у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Прочие взаимодействия. Результаты клинико-фармакологических исследований, в которых изучались возможные фармакокинетические взаимодействия левофлоксацина с кальция карбонатом, диоксидом, глицерилфосфатом, рашитидином и варфарином показали, что фармакокинетика левофлоксацина при одновременном применении с этими препаратами не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.

Особые указания. Госпитальные инфекции, вызванные синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), могут потребовать комбинированного лечения. Распространенность приобретенной резистентности микроорганизмов может изменяться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим требуется информация о резистентности к препарату в конкретной стране; для терапии тяжелых инфекций или при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левофлоксацину.

Метциллинорезистентный золотистый стафилококк имеет высокую вероятность резистентности к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метциллинорезистентным штаммом стафилококка, если лабораторные анализы не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левофлоксацину.

Продукты инфузии. Левофлоксацин следует строго придерживаться рекомендуемой продолжительности введения - не менее 60 мин (для 100 мл инфузионного раствора) или 30 мин (для 50 мл раствора). Во время инфузии может наблюдаться усиленное сердцебиение и транзиторное снижение артериального давления. В редких случаях может развиться сосудистый коллапс. Если во время инфузии левофлоксацина наблюдается выраженное снижение артериального давления, введение препарата немедленно прекращают.

Применение у пациентов, предрасположенных к развитию судорог. Как и другие хинолоны, левофлоксацин должен с большой осторожностью применяться у пациентов с предрасположенностью к судорогам; перенесших инсульт, тяжелую черепно-мозговую травму; одновременно принимающих препараты, снижающие порог судорожной готовности, такие как фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты, теофиллин.

Псевдомембранозный колит. Развиваясь во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с присутствием крови и слизи, свидетельствует о развитии псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, текопланин или метронидазол внутрь). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Тендинит, редко наблюдаемый при применении хинолонов, включая левофлоксацин, может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Этот побочный эффект может развиваться в течение 48 ч после начала лечения и может быть двусторонним. Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита. Риск разрыва сухожилий может повышаться при одновременном приеме глюкокортикостероидов. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить лечение левофлоксацином и обеспечить достаточную иммобилизацию пораженного сухожилия (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Реакции гиперчувствительности. Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально жизненно опасные реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок (см. раздел «Побочное действие»). При развитии реакций гиперчувствительности следует немедленно прекратить введение препарата и провести соответствующую терапию.

Тяжелые буллезные реакции. При введении левофлоксацина наблюдались случаи тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития каких-либо реакций со стороны кожи или слизистых оболочек следует оценить их тяжесть и решить вопрос о дальнейшем продолжении введения препарата.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. При применении левофлоксацина у пациентов с тяжелыми инфекциями, например, с сепсисом, и выраженной сопутствующей патологией сообщалось о случаях развития угрожающей жизни острой печеночной недостаточности. В случае возникновения симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд и прогрессирующая боль в животе, не связанных с основным заболеванием, следует прекратить введение левофлоксацина и провести тщательное обследование.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью. Левофлоксацин экскретируется, главным образом, через почки, поэтому пациентам с почечной недостаточностью требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования в зависимости от степени почечной недостаточности. При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что в этой группе часто отмечаются нарушения функции почек.

Профилактика реакций фотосенсибилизации. Фотосенсибилизация при применении левофлоксацина развивается очень редко. Для предотвращения ее развития не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после окончания введения левофлоксацина подвергаться, без особой необходимости, интенсивному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий).

Суперинфекция. Как и при применении других антибиотиков, применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к усилению размножению нечувствительных к нему микроорганизмов (бактерий и грибов), что может вызывать изменения микрофлоры, которая в норме присутствует у человека. Это может послужить причиной развития суперинфекции. Поэтому в ходе лечения необходимо обязательно проводить повторную оценку состояния пациента и, в случае развития во время лечения суперинфекции, следует прекратить соответствующее лечение.

Удлинение интервала QT. Сообщалось о единичных случаях удлинения интервала QT у пациентов, принимающих фторхинолоны; частота развития удлинения интервала QT при применении левофлоксацина неизвестна. При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: нескорректированные электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagnesемия); синдром врожденного удлинения интервала QT; заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); одновременный прием лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, таких как антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики. Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT, что следует учитывать при назначении левофлоксацина.

Применение у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Пациенты с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеют предрасположенность к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами, что следует принимать во внимание при лечении левофлоксацином.

Гипо- и гипергликемия. Случаи развития гипергликемии и гипогликемии при применении хинолонов, включая левофлоксацин, наблюдались преимущественно у пациентов, получающих одновременно лечение пероральными гипогликемическими препаратами (например, глицерилфосфатом) или препаратами инсулина. Сообщалось о случаях развития гипогликемической комы. У пациентов с сахарным диабетом требуется мониторинг концентрации глюкозы в крови (см. раздел «Побочное действие»).

Периферическая нейропатия. У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая нейропатия, начало которой может быть быстрым. При появлении симптомов нейропатии применение левофлоксацина должно быть прекращено. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений.

Обострение псевдопаралитической миастении (myasthenia gravis). Фторхинолоны, включая левофлоксацин, могут ухудшать нервно-мышечную передачу и ухудшать мышечную силу у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis). В постмаркетинговом периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и смертельный исход, который ассоциировался с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациентов с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел «Побочное действие»).

Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения. Применение левофлоксацина для профилактики и лечения сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения основано на данных по чувствительности *Bacillus anthracis* к препарату, полученных *in vitro* и в экспериментальных исследованиях на животных, а также на ограниченных данных применения левофлоксацина по указанным показаниям у человека. Лечение врач должен обращаться к национальным или международным документам, которые отражают выработанную общими усилиями точку зрения по лечению сибирской язвы.

Наследственность. Пациенты с наследственной чувствительностью к левофлоксацину, сообщалось о развитии психических реакций, которые в единичных случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и изменения поведения с причинением себе вреда (иногда после введения одной дозы левофлоксацина). При развитии психических реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Нарушения зрения. При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.

Влияние на лабораторные тесты. Определение опиаатов в моче у пациентов, принимающих левофлоксацин, может приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.

Наследственность. Пациенты с наследственной чувствительностью к левофлоксацину, сообщалось о развитии психических реакций, которые в единичных случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и изменения поведения с причинением себе вреда (иногда после введения одной дозы левофлоксацина). При развитии психических реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Нарушения зрения. При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.

Влияние на лабораторные тесты. Определение опиаатов в моче у пациентов, принимающих левофлоксацин, может приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.

Наследственность. Пациенты с наследственной чувствительностью к левофлоксацину, сообщалось о развитии психических реакций, которые в единичных случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и изменения поведения с причинением себе вреда (иногда после введения одной дозы левофлоксацина). При развитии психических реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Нарушения зрения. При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.

Влияние на лабораторные тесты. Определение опиаатов в моче у пациентов, принимающих левофлоксацин, может приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.

Наследственность. Пациенты с наследственной чувствительностью к левофлоксацину, сообщалось о развитии психических реакций, которые в единичных случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и изменения поведения с причинением себе вреда (иногда после введения одной дозы левофлоксацина). При развитии психических реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Нарушения зрения. При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.