ЭЛЕФЛОКС (ELEFLOX)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтовато-розового цвета, двояковыпуклые, овальные, с выгравированным "250" на одной стороне.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат	256.38 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH101) – 38.97 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102) – 20 мг, гипромеллоза (5 cps) – 8.5 мг, полисорбат 80 – 0.85 мг, кросповидон – 11.9 мг, магния стеарат – 3.4 мг, опадрай 03B52874 – 10 мг.

Состав опадрай 03B52874: гипромеллоза 2910 6 csp (E464) – 62.5 мг, титана диоксид (E171) – 29.675 мг, макрогол – 6.25 мг, железа оксид желтый – 1.41 мг, железа оксид красный – 0.165 мг.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтовато-розового цвета, двояковыпуклые, овальные, с выгравированным "500" на одной стороне.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат	512.76 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	500 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH101) – 77.94 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102) – 40 мг, гипромеллоза (5 cps) – 17 мг, полисорбат 80 – 1.7 мг, кросповидон – 23.8 мг, магния стеарат – 6.8 мг, опадрай 03B52874 – 20 мг.

Состав опадрай 03B52874: гипромеллоза 2910 6 csp (E464) – 62.5 мг, титана диоксид (E171) – 29.675 мг, макрогол – 6.25 мг, железа оксид желтый – 1.41 мг, железа оксид красный – 0.165 мг.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Номер и дата регистрации: П N016110/01 от 23.11.09

Код АТХ: J01MA12

Клинико-фармакологическая группа:
Антибактериальный препарат группы фторхинолонов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Элефлокс – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий.

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 spp. (в т.ч. Enterococcus faecalis), Listeria monocytogenes, Staphylococcus spp. коагулаза-негативные метициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные (в т.ч. Staphylococcus aureus метициллин-чувствительные, Staphylococcus epidermidis метициллин-чувствительные), Streptococcus spp. (группы C и G), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae пенициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные/-резистентные, Streptococcus pyogenes, Streptococcus spp. группы viridans пенициллин-чувствительные/-резистентные.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Acinetobacter spp. (в т.ч. Acinetobacter baumanii), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter spp. (в т.ч. Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae), Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae ампициллин-чувствительные/-резистентные, Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella spp. (в т.ч. Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca), Moraxella catarrhalis (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae (непродуцирующие и продуцирующие пенициллиназу), Neisseria meningitidis, Pasteurella spp. (в т.ч. Pasteurella multocida, Pasteurella dagmatis, Pasteurella canis), Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp. (в т.ч. Providencia stuartii, Providencia rettgeri), Pseudomonas spp. (в т.ч. Pseudomonas aeruginosa), Salmonella spp., Serratia spp. (в т.ч. Serratia marcescens).

Госпитальные инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, могут потребовать комбинированной антибактериальной терапии.

Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus, Propionibacterum spp., Veilonella spp.

Другие микроорганизмы: Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella spp. (в т.ч. Legionella pneumophila), Mycobacterium spp. (в т.ч. Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis), Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsiae spp., Ureaplasma urealyticum.

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Corynebacterium urealyticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis метициллин-резистентные, Staphylococcus haemolyticus метициллин-резистентные.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Campilobacter jejuni, Campilobacter coli.

Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovatus, Prevotella spp., Porphyromonas spp.

Устойчивые микроорганизмы (МПК ≥8 мг/л; зона ингибирования ≤13 мм)

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus метициллин-резистентные, прочие Staphylococcus spp. коагулаза-негативные метициллин-резистентные.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Alcaligenes xylosoxidans.

Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides thetaiotaomicron.

Другие микроорганизмы: Mycobacterium avium.

Резистентность

Резистентность к левофлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутаций генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности, такие как механизм влияния на пенетрационные барьеры микробной клетки (механизм, характерный для Pseudomonas aeruginosa) и механизм эффлюкса (активного выведения противомикробного средства из микробной клетки), могут также уменьшать чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину.

В связи с особенностями механизма действия левофлоксацина обычно не наблюдается перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими противомикробными средствами.

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

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

Другие: Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь, прием пищи мало влияет на его абсорбцию. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99-100%. После однократного приема 500 мг левофлоксацина C_{max} в плазме кровидостигается в течение 1-2 ч и составляет 5.2±1.2 мкг/мл. Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левофлоксацина в плазме крови при приеме 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сут достигается в течение 48 ч.

На 10 день приема внутрь левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз/сут C_{max} составляла 5.7±1.4 мкг/мл, а минимальная концентрация левофлоксацина (концентрация перед приемом очередной дозы) (C_{min}) в плазме крови составляла 0.5±0.2 мкг/мл.

На 10 день приема внутрь левофлоксацина 500 мг 2 раза/сут C_{max}составляла 7.8±1.1 мкг/мл, а C_{min}– 3.0±0.9 мкг/мл.

Распределение

Связывание с белками сыворотки крови составляет 30-40%. После однократного и повторного приема 500 мг левофлоксацина V_d левофлоксацина составляет, в среднем, 100 л, что указывает на хорошее проникновение левофлоксацина в органы и ткани организма человека.

Проникновение в слизистую оболочку бронхов, секрет эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги. После однократного приема внутрь 500 мг левофлоксацина C_{max} левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и секрете эпителиальной выстилки достигались в течение 1 ч или 4 ч и составляли 8.3 мкг/г и 10.8 мкг/мл соответственно, с коэффициентами пенетрации в слизистую оболочку бронхов и секрет эпителиальной выстилки, по сравнению с концентрацией в плазме крови, составляющими 1.1-1.8 и 0.8-3 соответственно.

После 5 дней приема внутрь 500 мг левофлоксацина средняя концентрация левофлоксацина через 4 ч после последнего приема препарата в секрете эпителиальной выстилки составляла 9.94 мкг/мл и в альвеолярных макрофагах – 97.9 мкг/мл.

Проникновение в легочную ткань. C_{max} в легочной ткани после приема внутрь 500 мг левофлоксацина составляла приблизительно 11.3 мкг/г и достигалась через 4-6 ч после приема препарата с коэффициентами пенетрации 2-5, по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Проникновение в альвеолярный секрет. После 3-х дней приема 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки C_{max} левофлоксацина в альвеолярном секрете достигались через 2-4 ч после приема препарата и составляла 4.0 и 6.7 мкг/мл соответственно, с коэффициентом пенетрации 1, по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Проникновение в костную ткань. Левофлоксацин хорошо проникает в кортикальную и губчатую костную ткань, как в проксимальных, так и в дистальных отделах бедренной кости, с коэффициентом пенетрации (костная ткань/плазма крови) 0.1-3. C_{max} левофлоксацина в губчатой костной ткани проксимального отдела бедренной кости после приема 500 мг препарата внутрь составляла приблизительно 15.1 мкг/г (через 2 ч после приема препарата).
Проникновение в спинномозговую жидкость. Левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.
Проникновение в ткань предстательной железы. После приема внутрь 500 мг левофлоксацина 1 раз/сут в течение 3-х дней, средняя концентрация левофлоксацина в ткани предстательной железы составляла 8.7 мкг/г, среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляло 1.84.
Концентрация в моче. Средняя концентрация в моче через 8-12 ч после приема внутрь в дозе 150, 300 и 600 мг левофлоксацина составляла 44 мкг/мл, 91 мкг/мл и 162 мкг/мл, соответственно.
Метаболизм
Левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени (5 % принятой дозы). Его метаболитами являются деметиллевофлоксацин и N-оксид левофлоксацин, которые выводятся почками. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подвергается хиральным превращениям.
Выведение
После приема внутрь левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы крови ($T_{1/2}$ – 6-8 ч). Выведение осуществляется преимущественно почками (более 85% принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного приема 500 мг составлял 175±29.2 мл/мин.
Существенных различий в фармакокинетике левофлоксацина при его в/в введении и приеме внутрь нет.Следовательно, прием внутрь и в/в введение являются взаимозаменяемыми.
Фармакокинетика у отдельных групп пациентов
Отличий в фармакокинетике левофлоксацина у мужчин и женщин нет.
Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от фармакокинетики у молодых пациентов, за исключением показателей, связанных с возрастными изменениями КК.
При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение почками и почечный клиренс уменьшаются, а $T_{1/2}$ увеличивается.
Фармакокинетика при почечной недостаточности после однократного приема внутрь 500 мг препарата левофлоксацина.

КК (мл/мин)	<20	20-49	50-80
Почечный клиренс (мл/мин)	13	26	57
$T_{1/2}$ (ч)	35	27	9

ПОКАЗАНИЯ

Бактериальные инфекции, чувствительные к левофлоксацину, у взрослых:
− острый синусит;
− обострение хронического бронхита;
− внебольничная пневмония;
− неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
− осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
− хронический бактериальный простатит;
− инфекции кожных покровов и мягких тканей;
− для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
− профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.
При применении левофлоксацина следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране (см. раздел "Особые указания").

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 или 2 раза в сутки. Таблетки не разжевывать и запивать достаточным количество жидкости (от 0.5 до 1 стакана), можно принимать перед едой или между приемами пищи. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.
Пациентам с КК > 50 мл/мин рекомендуется следующий режим дозирования:
острый синусит: по 500 мг 1 раз/сут – 10-14 дней;
обострение хронического бронхита: по 500 мг 1 раз/сут – 7-10 дней;
внебольничная пневмония: по 500 мг 1-2 раза/сут – 7-14 дней;
неосложненные инфекции мочевыводящих путей: по 250 мг 1 раз/сут – 3 дня;
осложненные инфекции мочевыводящих путей: по 500 мг 1 раз/сут – 7-14 дней;
пиелонефрит: по 500 мг 1 раз/сут – 7-10 дней;
хронический бактериальный простатит: по 500 мг 1 раз/сут – 28 дней;
инфекции кожи и мягких тканей: по 500 мг 1-2 раза/сут – 7-14 дней;

комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза: по 500 мг 1-2 раза/сут, курс лечения – до 3-х месяцев.
профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения: 500 мг 1 раз/сут, курс лечения до 8 недель.

Режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек

Клиренс креатинина	**Режим дозирования**	
	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
	первая доза: 500 мг	первая доза: 500 мг
50-20 мл/мин	затем: 250 мг/24 ч	затем: 250 мг/12ч

При **нарушении функции печени** не требуется специального подбора доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени лишь в крайне незначительной мере.
Для **пациентов пожилого возраста** не требуется изменения режима дозирования, за исключением случаев низкого КК.
Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом рекомендуется продолжать в течение минимум 48-72 ч после нормализации температуры тела или после достоверного уничтожения возбудителя.
Если пропущен прием препарата, надо как можно скорее принять таблетку, пока не приблизилось время очередного приема. Далее продолжать принимать Элефлокс по схеме.
Учитывая, что биодоступность левофлоксацина при приеме таблеток Элефлокс равна почти 100%, в случае перевода пациента с в/в инфузии препарата Элефлокс на прием таблеток следует продолжать лечение в той же дозе, которая применялась при в/в инфузии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение категорий частоты побочных эффектов (в соответствии с ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и < 1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Данные, полученные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа "пируэт", которые могут приводить к остановке сердца (см. разделы "Передозировка", "Особые указания").
Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови), эозинофилия (увеличение количества эозинофилов в периферической крови); редко – нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови), тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови); частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – панцитопения (уменьшение количества всех форменных элементов в периферической крови), агранулоцитоз (отсутствие или резкое уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови), гемолитическая анемия.
Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса); редко – парестезия, судороги (см. раздел "Особые указания"); частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – периферическая сенсорная невропатия, периферическая сенсорно-моторная невропатия (см. раздел "Особые указания"), дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая потерю обоняния; обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия.
Со стороны органа зрения: очень редко – нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – преходящая потеря зрения, увеит.
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго (чувство отклонения или кружения или собственного тела или окружающих предметов); редко – звон в ушах; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – снижение слуха, потеря слуха.
Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – бронхоспазм, аллергический пневмонит.
Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, рвота, тошнота; нечасто – боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит (см. раздел "Особые указания"), панкреатит.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных ферментов в крови (например, АЛТ), (АСТ), повышение активности ЩФ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ); нечасто – повышение концентрации билирубина в крови; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с фатальном исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом) (см. раздел "Особые указания"); гепатит, желтуха.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; редко – острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).
Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и УФ-излучению) (см. раздел "Особые указания"), лейкоцитокластический васкулит, стоматит. Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после приема первой дозы препарата.
Со стороны костно-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) (см. раздел "Особые указания"); частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия; этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения и может носить двухсторонний характер (см. также раздел "Особые указания")), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.
Со стороны обмена веществ: 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 – грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.
Со стороны иммунной системы: редко – ангионевротический отек; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – анафилактический шок, анафилактоидный шок. Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться даже после приема первой дозы препарата.
Нарушения психики: часто – бессонница; нечасто – чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания; редко – психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация (возбуждение), нарушения сна, кошмарные сновидения; частота неизвестна (постмаркетинговые данные) – нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки.
Общие расстройства: нечасто – астения; редко – пирексия (повышение температуры тела); частота неизвестна – боль (включая боль в спине, груди и конечностях).
Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам
Очень редко: приступы порфирии (очень редкой болезни обмена веществ) у пациентов с порфирией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, а также к вспомогательным веществам препарата;
- эпилепсия;
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет) (в связи с незавершенностью роста скелета, т.к. нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста);
- беременность и в период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста и плода и ребенка);
- myasthenia gravis;
- почечная недостаточность с КК менее 20 мл/мин.
- у пациентов с КК менее 50 мл/мин невозможно применение при режиме дозирования с первоначальной дозой 250 мг/24 часа;
- у пациентов с КК менее 20 мл/мин невозможно применение при режиме дозирования с первоначальной дозой 500 мг/24 ч и 500 мг/
- 12 ч.

С осторожностью

- у пациентов, предрасположенных к развитию судорог у пациентов с предшествующими поражениями ЦНС, у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин (см. раздел "Лекарственное взаимодействие");
- у пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск гемолитических реакций при лечении хинолонами).
- у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; у пациентов женского пола, у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства класса I A и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. разделы "Передозировка", "Лекарственное взаимодействие", "Особые указания");
- у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические препараты, например, глибенкламид или препараты инсулина (возрастает риск развития гипогликемии);

– у пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск возникновения аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина);
– у пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания (см. раздел "Особые указания");
– у пациентов с нарушением функции почек с КК 50-20 мл/мин (также см. раздел "Противопоказания").

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Госпитальные инфекции, вызванные синегнойной палочкой (Pseudomonas aeruginosa), могут потребовать комбинированного лечения.

Распространенность приобретенной резистентности высеваемых штаммов микроорганизмов может изменяться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим требуется информация о резистентности к препарату в конкретной стране. Для терапии тяжелых инфекций или при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левофлоксацину.

При лечении лиц старческого возраста следует иметь в виду, что пациенты этой группы часто страдают нарушениями функции почек.

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, принимающих фторхинолоны, в т.ч. левофлоксацин. При применении левофлоксацина, как и других фторхинолонов, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT, таких как антиаритмические средства класса IAи III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики.

Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому следует с осторожностью применять у них фторхинолоны, включая левофлоксацин.

Во время лечения препаратом Элефлокс возможно развитие приступа судорог у больных с предшествующим поражением головного мозга, обусловленным, например, инсультом или тяжелой травмой. Судорожная активность может повышаться и при одновременном применении фенбуфена и других НПВП или теофиллина (см. "Лекарственное взаимодействие").

Несмотря на то, что фотосенсибилизация отмечается при применении левофлоксацина очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левофлоксацином подвергаться без особой необходимости сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий).

При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить Элефлокс и начать соответствующее лечение. При лечении псевдомембранозного колита препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить лечение препаратом Элефлокс и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему состояние покоя.

У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется предрасположенность к гемолитическим реакциям (разрушение эритроцитов) при лечении хинолонами. В связи с этим лечение таких больных левофлоксацином следует проводить с осторожностью.

Как и при применении других антибиотиков, применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к усиленному размножению нечувствительных к нему микроорганизмов (бактерий и грибов), что может вызывать изменения микрофлоры, которая в норме присутствует у человека. В результате может развиться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения обязательно проводить повторную оценку состояния пациента, и, в случае развития во время лечения суперинфекции, следует принимать соответствующие меры.

Имеется высокая вероятность того, что метициллин-резистентный золотистый стафилококк будет резистентным к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метициллин-резистентным золотистым стафилококком, в случае если лабораторные анализы не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левофлоксацину.

Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально фатальные, реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок), даже при применении начальных доз. Пациентам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

При приеме левофлоксацина наблюдались случаи тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. В случае развития каких-либо реакций со стороны кожи или слизистых оболочек пациент должен немедленно обратиться к врачу и не продолжать лечения до его консультации.

Сообщалось о случаях развития печеночного некроза, включая развитие фатальной печеночной недостаточности при применении левофлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, с сепсисом. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и срочного

обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд и боли в животе.
Как и при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии, обычно у пациентов с сахарным диабетом, получающих одновременно лечение пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или препаратами инсулина. Сообщалось о случаях развития гипогликемической комы. У пациентов с сахарным диабетом требуется мониторинг концентрации глюкозы в крови.
При применении хинолонов, включая левофлоксацин, сообщалось о развитии психотических реакций, которые в очень редких случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и нарушений поведения с причинением себе вреда (иногда после приема разовой дозы левофлоксацина). При развитии таких реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.
При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.
У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.
Левофлоксацин может ингибировать рост Mycobacterium tuberculosis и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.
У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая невропатия, начало которой может быть быстрым. Если у пациента появляются симптомы невропатии, применение левофлоксацина должно быть прекращено. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений.
Фторхинолоны, включая левофлоксацин, характеризуются блокирующей нервно-мышечное проведение активностью и могут усиливать мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. В постмаркетинговом периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение ИВЛ, и смертельный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациента с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется.
Применение левофлоксацина у человека по этому показанию основано на данных по чувствительности к нему Bacillus anthracis, полученных в исследованиях in vitro и в экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, а также на ограниченных данных применения левофлоксацина у человека. Лечащие врачи должны обращаться к национальным и/или международным документам, которые отражают выработанную общими усилиями точку зрения по лечению сибирской язвы.
Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами
Такие побочные эффекты как головокружение и сонливость могут снижать психомоторные реакции и способность к концентрации внимания. Это может представлять собой определенный риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение. При управлении автомобилем, при обслуживании машин и механизмов, при выполнении работ в неустойчивом положении необходимо соблюдать осторожность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: проявляются преимущественно со стороны ЦНС (спутанность сознания, нарушение сознания, головокружение и приступы судорог по типу эпилептических припадков). Кроме того, могут отмечаться желудочно-кишечные расстройства (например, тошнота) и эрозивные поражения слизистых оболочек ЖКТ, удлинение интервала QT.
Лечение: симптоматическое. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.
В связи с возможным увеличением длительности интервала QT, следует проводить мониторинг ЭКГ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Хинолоны в сочетании с препаратами, которые снижают порог судорожной активности (например, с теофиллином, фенбуфеном и другими НПВП), могут вызывать выраженное снижение порога судорожной активности.
Концентрация левофлоксацина при одновременном применении фенбуфена повышается только на 13%.
Эффект препарата Элефлокс значительно ослабляется при одновременном применении с сукральфатом. То же самое происходит и при одновременном применении магний- или алюминийсодержащих антацидных средств, солей железа, диданозина (только лекарственные формы, содержащие в качестве буфера алюминий или магний). Элефлокс следует принимать не менее, чем за 2 ч до или через 2 ч после приема этих средств.
Соли кальция оказывают минимальный эффект на абсорбцию левофлоксацина при его приеме внутрь.
У пациентов, получавших лечение левофлоксацином в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, с антагонистом витамина К – варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/МНО и/или развитие кровотечения, в т.ч. и тяжелого. Поэтому при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.
Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина незначительно замедляется под действием циметидина и пробенецида.
При сочетании с гипогликемическими препаратами необходим строгий контроль за концентрацией глюкозы в крови, т.к. имеется вероятность гипер- и гипогликемии.

Левофлоксацин увеличивает $T_{1/2}$ циклоспорина на 33%. Т.к. это увеличение не является клинически значимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.
Прием ГКС повышает риск разрыва сухожилий.
Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические препараты I А и III класса, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).
Проведенные клинико-фармакологические исследования для изучения возможного фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с дигоксином, глибенкламидом, ранитидином и варфарином показали, что фармакокинетика левофлоксацина при одновременном применении с этими препаратами не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.
Представительство в Москве
117420 Москва, Профсоюзная ул. 57, оф. 722
Тел.: (495) 334-28-77; Факс: (495) 332-61-13