МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Элефлокс**

**Регистрационный номер:** П N016110/01

**Торговое наименование:** Элефлокс.

**Международное непатентованное наименование:** левофлоксацин.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

***Состав***

*Элефлокс 250 мг*

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Активное вещество вещество:*

Левофлоксацина гемигидрат – 256,38 мг, эквивалентный левофлоксацину – 250 мг.

*Вспомогательные вещества:*

микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101) – 38,97 мг, микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102) – 20,00 мг, гипромеллоза (5 cps) – 8,50 мг, полисорбат 80 – 0,85 мг, кросповидон – 11,90 мг, магния стеарат – 3,40 мг, опадрай 03B52874 – 10,00 мг.

*Состав Опадрай 03B52874:* гипромеллоза 2910 6 cps (E 464) – 62.50 мг, титана диоксид – 29.675 мг, макрогол – 6.250 мг, железа оксид желтый – 1.410 мг, железа оксид красный – 0.165 мг.

*Элефлокс 500 мг*

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Активное вещество:*

Левофлоксацина гемигидрат – 512,76 мг (эквивалентный левофлоксацину – 500 мг).

*Вспомогательные вещества:*

микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101) – 77,94 мг, микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102) – 40,00 мг, гипромеллоза (5 cps) – 17,00 мг, полисорбат 80 – 1,70 мг, кросповидон – 23,80 мг, магния стеарат – 6,80 мг, опадрай 03B52874 – 20,00 мг.

*Состав Опадрай 03B52874:* гипромеллоза 2910 6 cps (E 464) – 62.50 мг, титана диоксид (Е 171) – 29.675 мг, макрогол – 6.250 мг, железа оксид желтый – 1.410 мг, железа оксид красный – 0.165 мг.

**Описание**

**Элефлокс 250 мг:** желтовато-розового цвета, двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, с выгравированным «250» на одной стороне.

**Элефлокс 500 мг:** желтовато-розового цвета, двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, с выгравированным «500» на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон.

**Код ATX:** [J01MA12]

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Элефлокс – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве действующего вещества левофлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов, как в условиях in vitro так и in vivo.

In vitro

*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 coagulase-negative methi-S(I) [коагулазонегативные метициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные]Staphylococcus aureus methi-S (метициллин-чувствительные), Staphylococcus epidermidis methi-S (метициллин-чувствительные), Staphylococcus spp. CNS (коагулазонегативные), Streptococci. (группы С и G), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae peni I/S/R (пенициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные/чувствительные/-резистентные, Streptococcus pyogenes, Viridans streptococci peni-S/R(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 ᵝ +/ᵝ (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae non PPNG/PPNG (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 (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 (МПК ≥8 мг/л; зона ингибирования ≤ 13 мм):*

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

*Абсорбция*

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 максимальная концентрация в плазме крови (Сmах) достигается 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 сутки достигается в течение 48 ч.

На 10 день приема внутрь левофлоксацина 500 мг 1 раз в сутки Сmах составляла 5,7+1,4 мкг/мл, а минимальная концентрация левофлоксацина (концентрация перед приемом очередной дозы) (Сmin) в плазме крови составляла 0,5+0,2 мкг/мл.

На 10 день приема внутрь левофлоксацина 500 мг 2 раза в сутки Сmах составляла 7,8+1,1 мкг/мл, a Cmin – 3,0+0,9 мкг/мл.

*Распределение*

Связь с белками сыворотки крови составляет 30-40 %. После однократного и повторного приема 500 мг левофлоксацина объем распределения 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 максимальные концентрации 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 секрет эпителиальной выстилки составляла 9,94 мкг/мл и в альвеолярных макрофагах – 97,9 мкг/мл.

*Проникновение в легочную ткань*

Максимальная концентрация 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 альвеолярную жидкость*

После 3-х дней приема 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки максимальная концентрация 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. Максимальная концентрация 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 левофлоксаци-на 1 раз в сутки 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 дозы 150, 300 и 600 мг левофлоксацина составляли 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 (период полувыведения (Т1/2) – 6-8 ч). Выведение осуществляется преимущественно через почки (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 внутривенном введении и приеме внутрь нет. Следовательно, прием внутрь и внутривенное 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 клиренса креатинина (КК).

При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс (ClR) уменьшаются, а Т1/2 увеличивается.

Фармакокинетика при почечной недостаточности после однократного приема внутрь 500 мг препарата левофлоксацина.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| КК (мл/мин) | <20 | 20-49 | 50-80 |
| ClR (мл/мин) | 13 | 26 | 57 |
| Т1/2 (ч) | 35 | 27 | 9 |

**Показания к применению**

Бактериальные инфекции, чувствительные к левофлоксацину, у взрослых:

* внебольничная пневмония;
* осложнённые 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.

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний фторхинолоны могут применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

* острый синусит;
* обострение хронического бронхита;
* неосложнённые инфекции мочевыводящих путей.

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»).

**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, так как 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);
* миастения gravis.
* почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин.
* У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин невозможно применение при режиме дозирования с первоначальной дозировкой 250 мг / 24 часа. У пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин невозможно применение при режиме дозирования с первоначальной дозировкой 500 мг/24 ч и 500 мг/ 12 ч.

**С осторожностью**

* У пациентов, предрасположенных к развитию судорог [у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин] (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»),
* 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 врождённого удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. разделы «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «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 клиренсом креатинина 50-20 мл/мин (также см. раздел «Противопоказания»).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Левофлоксацин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

**Способ применения и дозы**

Препарат принимают внутрь один или два раза в день. Таблетки не разжевывать и запивать достаточным количество жидкости (от 0,5 до 1 стакана), можно принимать перед едой или между приемами пищи.

Препарат следует принимать не менее чем за 2 часа до или чере 2 часа после приема препаратов, содержащих магний и/или алюминий, железо, цинк, или сукральфата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Учитывая то что биодоступность левофлоксацина при приеме препарата Элефлокс в таблетках равна 99-100 %, в случае перевода пациента с внутривенной инфузии препарата Элефлокс на прием таблеток следует продолжать лечение в той же дозе, которая применялась при внутривенной инфузии (см. раздел «Фармакокинетика»).

***Дозы и продолжительность лечения***

Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Больным с клиренсом креатинина >50 мл/мин рекомендуется следующий режим дозирования:

*острый синусит:* по 500 мг 1 раз в день - 10-14 дней.

*обострение хронического бронхита:* по 500 мг 1 раз в сутки – 7-10 дней.

*внебольничная пневмония*: по 500 мг 1-2 раза в день – 7-14 дней.

*неосложненные инфекции мочевыводящих путей*: по 250 мг 1 раз в день – 3 дня.

*осложненные инфекции мочевыводящих путей*: по 500 мг 1 раз в день – 7-14 дней.

*пиелонефрит:* по 500 мг 1 раз в день – 7-10 дней.

*хронический бактериальный простатит:* по 500 мг - 1 раз в день – 28 дней.

*инфекции кожных покровов и мягких тканей*: по 500 мг – 1-2 раза в день – 7-14 дней.

*комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза*: по 500 мг 1-2 раза в день, курс лечения – до 3-х месяцев.

*профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения:* 500 мг 1 раз в день, курс лечения до 8 недель.

***Режим дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек***

Левофлоксацин выводится преимущественно почками, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек требуется снижение дозы препарата (см. таблицу).

|  |  |
| --- | --- |
| Клиренс креатинина | Режим дозирования |
| Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин:по 250 мг/24 ч | Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин:по 500мг/24 ч | Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин:по 500мг/12 ч |
| 50-20 мл/мин | первая доза: 250 мг;затем: 125 мг/24 ч  | первая доза: 500 мг;затем: 250 мг/24 ч  | первая доза: 500 мг;затем: 250 мг/12ч |
| 19-10 мл/мин | первая доза: 250 мг;затем: 125 мг/48 ч | первая доза: 500 мг;затем: 125 мг/24 ч | первая доза: 500 мг;затем: 125 мг/12ч |
| < 10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД1) | первая доза: 250 мг;затем: 125 мг/48 ч | первая доза: 500 мг;затем: 125 мг/24 ч | первая доза: 500 мг;затем: 125 мг/24 ч |

1 – после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз.

***Режим дозирования у пациентов с нарушениями функции печени***

При нарушении функции печени не требуется специального подбора доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени лишь в крайне незначительной мере.

***Режим дозирования у пациентов пожилого возраста***

Для пациентов пожилого возраста не требуется изменения режима дозирования, за исключением случаев снижения клиренса креатинина до 50 мл/мин и ниже.

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 внутривенной инфузии препарата Элефлокс на прием таблеток следует продолжать лечение в той же дозе, которая применялась при внутривенной инфузии.

**Побочное действие**

По частоте побочные эффекты разделены согласно критериям ВОЗ на следующие категории: очень часто (≥ 1:10); часто (≥ 1:100 и < 1:10); нечасто (≥ 1:1000 и < 1:100); редко (≥ 1:10000 и < 1:1000); очень редко (< 1:10000) (включая отдельные сообщения), частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

***Данные, полученные в клинических исследованиях и при применении фторхинолонов в клинической практике***

*Нарушения со стороны сердца*

Редко: синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.

 Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца (см. разделы «Передозировка», «Особые указания»).

*Нарушения 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 (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): панцитопения (уменьшение количества всех форменных элементов в периферической крови), агранулоцитоз (отсутствие или резкое уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови), гемолитическая анемия.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса).

Редко: парестезия, судороги (см. раздел «Особые указания»).

Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия (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.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Редко: нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения.

Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): преходящая потеря зрения, увеит.

*Нарушения 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 (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): снижение слуха, потеря слуха.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Нечасто: одышка.

Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): бронхоспазм, аллергический пневмонит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: диарея, рвота, тошнота.

Нечасто: боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор.

Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит (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, гипергидроз.

Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению) (см. раздел «Особые указания»), лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после приема 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) (см. раздел «Особые указания»). Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): 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.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Нечасто: анорексия.

 Редко: гипогликемия, тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин (возможные признаки гипогликемии: «волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь).

Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): гипергликемия, (см. раздел «Особые указания»).

*Инфекционные и паразитарные заболевания*

Нечасто: грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

*Нарушения со стороны сосудов*

Редко: снижение артериального давления.

*Общие расстройства*

Нечасто: астения.

 Редко: пирексия (повышение температуры тела).

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

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Редко: ангионевротический отек.

Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): анафилактический шок, анафилактоидный шок.

Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться даже после приема первой дозы препарата.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Часто: повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, аланинаминотрансферазы (АТЛ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ).

Нечасто: повышение концентрации билирубина в крови.

Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): 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.

*Нарушения психики*

Часто: бессонница.

Нечасто: чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания.

Редко: психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация (возбуждение), нарушения сна, ночные кошмары.

Частота неизвестна (опыт применения фторхинолонов в клинической практике): нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки, нарушения внимания, дезориентации, нервозность, нарушение памяти, делирий.

*Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам*

Очень редко: приступы порфирии (очень редкой болезни обмена веществ) у пациентов с порфирией.

**Передозировка**

*Симптомы:* проявляются преимущественно со стороны центральной нервной системы (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 желудочно-кишечного тракта, удлинение интервала QT.

*Лечение*

В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторирование электрокардиограммы. Лечение симптоматическое. В случае острой передозировки таблеток Элефлокс показано промывание желудка и введение антацидов для защиты слизистой оболочки желудка. 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 мониоринг ЭКГ.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

*С теофилином, фенбуфеном или подобными лекарственными средствами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающими порог судорожной готовности головного мозга*

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофилином не выявлено. Однако при одновременном применении хинолонов в сочетании с препаратами, которые снижают порог судорожной активности (например, с теофиллином, фенбуфеном и другими нестероидными противовоспалительными препаратами), могут вызывать выраженное снижение порога судорожной активности.

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

*С препаратами, содержащими магний, алюминий, железо и цинк, диданозином*

Препараты, содержащие двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли цинка или железа (лекарственные препараты для лечения анемии), магний- и/или алюминий содержащие препараты (такие как антациды), диданозин (только лекарственные формы, содержащие в качестве буфера алюминий или магний), рекомендуется принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема таблеток Элефлокс. Эффект препарата Элефлокс значительно ослабляется при одновременном применении магний- или алюминийсодержащих антацидных средств, солей железа, диданозина (только лекарственные формы, содержащие в качестве буфера алюминий или магний).

 Соли кальция оказывают минимальный эффект на абсорбцию левофлоксацина при его приеме внутрь.

*С сукральфатом*

Эффект препарата Элефлокс значительно ослабляется при одновременном применении с сукральфатом (средства для защиты слизистой оболочки желудка). Пациентам, получающим левофлоксацин и сукральфат рекомендуется принимать сукральфат через 2 ч после приема левофлоксацина.

*С непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К)*

У пациентов, получавших лечение левофлоксацином в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, с антагонистом витамина К - варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или развитие кровотечения, в том числе, и тяжелого. Поэтому при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.

*С пробенецидом и циметидином*

Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина незначительно замедляется под действием циметидина на 24 % и пробенецида на 34 %. При сочетании с гипогликемическими препаратами необходим строгий контроль за концентрацией глюкозы в крови, так как имеется вероятность гипер- и гипогликемии.

*С циклоспорином*

Левофлоксацин увеличивает Т1/2 циклоспорина на 33 %. Так как это увеличение не является клинически значимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

 *С глюкокорстикостеройдами*

Прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

*С лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT*

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

*Прочие*

Проведенные клинико-фармакологические исследования для изучения возможных фармакокинетических взаимодействий 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.

**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 больные этой группы часто страдают нарушениями функции почек.

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, принимающих фторхинолоны, в том числе 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 врождённого 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 IA и 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 центральной нервной системы, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма. Судорожная активность может повышаться и при одновременном применении фенбуфена и других нестероидных противовоспалительных препаратов или теофиллина (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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). Развивавшаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с кровью может быть симптомом псевдомембранозного колита, вызываемого Clostridium difficile. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить Элефлокс и начать соответствующее лечение. При лечении псевдомембранозного колита препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Редко наблюдаемый тендинит при применении хинолонов, включая левофлоксацин, может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Этот побочный эффект может развиться 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 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.

Так как левофлоксацин экскретируется, главным образом, через почки, у пациентов с нарушением функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функция почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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 любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, или снижение концентрации глюкозы следует немедленно прекратить лечение фторхинолонами и назначить соответствующую терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. 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 нейропатия, начало которой может быть быстрым. Если у пациента появляются симптомы нейропатии, 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. При применении фторхинолонов в клинической практике наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, 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.

Возможен риск развития гипогликемии, вплоть до развития гипогликемической комы, что чаще встречается у пожилых людей и пациентов с сахарным диабетом, которые принимают пероральные гипогликемические препараты (например, глибенкламид) или препараты инсулина. Необходимо предупредить пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость), внимательно следить за концентрацией глюкозы в плазме крови у этих пациентов.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг.

По 5 таблеток в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Sun House, Plot № 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India.

**Производитель**

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индастриал Эреа № 3, А.В. Роуд, Девас 455 001, Мадхья Прадеш, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Limited, Industrial Area No.03, A.B. Road, Dewas 455 001, Madhya Pradesh, India.

**Претензии потребителей направлять в представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд. по адресу:**

107023, Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, ком. 29.

Тел.: 8(495)771-74-27.

Руководитель отдела регистрации ЛС \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Л. С. Туниева