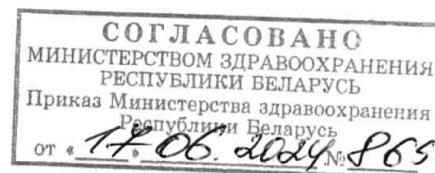


2242Б-2020



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕВОФЛОКСАЦИН, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЛЕВОФЛОКСАЦИН, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Левифлоксацин, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит действующее вещество – левифлоксацин (в виде левифлоксацина гемигидрата) – 250 мг.

Левифлоксацин, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит действующее вещество – левифлоксацин (в виде левифлоксацина гемигидрата) – 500 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-розового с оранжевым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки светло-желтого цвета. На поверхности таблеток допускается шероховатость пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Левифлоксацин назначают взрослым для лечения следующих инфекций (см. разделы 4.4 и 5.1):

- острый бактериальный синусит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- неосложненный цистит;

Для вышеупомянутых инфекций левифлоксацин назначают только в том случае, когда считается нецелесообразным использование антибактериальных препаратов, которые обычно рекомендуются для первоначального лечения данных инфекций.

- острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей (см. раздел 4.4);
- хронический бактериальный простатит;
- легочная форма сибирской язвы: постконтактная профилактика и лечение (см. раздел 4.4).

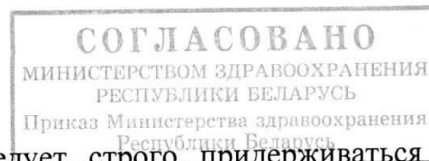
Левифлоксацин может быть использован для продолжения курса лечения у пациентов, показавших улучшение во время начального лечения внутривенной формой левифлоксацина.

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Левифлоксацин таблетки, покрытые оболочкой, принимают внутрь один или два раза в день. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также

2242Б-2020



чувствительностью предполагаемого возбудителя. Следует строго придерживаться рекомендаций по дозированию, поскольку в ином случае левофлоксацин может вызвать неадекватный эффект.

Как и при приеме других антибактериальных препаратов, лечение препаратом Левофлоксацин рекомендуется продолжить в течение минимум 48-72 часов после нормализации температуры тела или после достоверного уничтожения возбудителя.

Режим дозирования

Рекомендованы следующие дозы при применении Левофлоксацина:

Пациенты с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин):

Показания	Суточная доза (в зависимости от тяжести)	Длительность лечения (в зависимости от тяжести)
<i>острый бактериальный синусит</i> (воспаление придаточных пазух носа)	500 мг 1 раз в сутки	10-14 дней
<i>обострение хронического бронхита</i>	500 мг 1 раз в сутки	7-10 дней
<i>внебольничная пневмония</i>	500 мг 1-2 раза в сутки	7-14 дней
<i>осложненные инфекции кожи и мягких тканей</i>	500 мг 1-2 раза в сутки	7-14 дней
<i>пиелонефрит</i>	500 мг 1 раз в сутки	7-10 дней
<i>осложненные инфекции мочевыводящих путей</i>	500 мг 1 раз в сутки	7-14 дней
<i>хронический бактериальный простатит</i>	500 мг 1 раз в сутки	28 дней
<i>неосложненный цистит</i>	250 мг 1 раз в сутки	3 дня
<i>легочная форма сибирской язвы</i>	500 мг 1 раз в сутки	8 недель

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

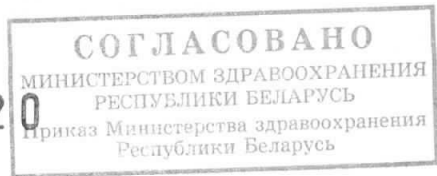
Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек требуется снижать дозу препарата. Соответствующая информация по этому поводу содержится в следующей таблице:

	Режим дозирования		
	250 мг/24 часа	500 мг/24 часа	500 мг/12 часов
Клиренс креатинина	первая доза: 250 мг	первая доза: 500 мг	первая доза: 500 мг
50-20 мл/мин	затем: 125 мг/24 час	затем: 250 мг/24 час	затем: 250 мг/12 час
19-10 мл/мин	затем: 125 мг/48 час	затем: 125 мг/24 час	затем: 125 мг/12 час
<10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД ¹)	затем: 125 мг/48 час	затем: 125 мг/24 час	затем: 125 мг/24 час

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

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушении функции печени не требуется специального подбора доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени лишь в незначительной мере и в основном выводится почками.



Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования, за исключением случаев, когда коррекция производится из-за нарушений функции почек (см. раздел 4.4 «Тенденит и разрыв сухожилий» и «Удлинение интервала QT»).

Дети и подростки

Левифлоксацин противопоказан для применения у детей и растущих подростков младше 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь. Таблетки следует принимать, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). Препарат можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи (см. раздел 4.5).

Таблетки Левифлоксацина следует принимать как минимум за 2 часа до или после применения солей железа, солей цинка, магний- или алюминий-содержащих антацидов или диданозина (только лекарственные формы диданозина с алюминий или магний содержащими буферными веществами) и сукральфата, поскольку может снижаться абсорбция препарата (см. раздел 4.5).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к левифлоксацину, другим хинолонам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- эпилепсия;
- поражения сухожилий, связанные с приемом фторхинолонов в анамнезе;
- дети и подростки младше 18 лет;
- беременность;
- период лактации.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует избегать применения левифлоксацина у пациентов, у которых ранее наблюдались серьезные нежелательные реакции при использовании препаратов, содержащих хинолон или фторхинолон (см. раздел 4.8). Лечение таких пациентов левифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения «польза-риск» (см. также раздел 4.3).

Риск резистентности

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

Левифлоксацин может быть использован для лечения острого бактериального синусита и обострения хронического бронхита, если эти инфекции были компетентно диагностированы.

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

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

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции на лекарственный препарат

У пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и ранее существовавших факторов риска были зарегистрированы очень редкие случаи *длительных (продолжавшихся несколько месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций* на препарат, влиявших на различные системы организма (костно-мышечная, нервная и психическая системы, органы чувств). При первых признаках или симптомах любой серьезной нежелательной реакции следует немедленно прекратить прием левофлоксацина и рекомендовать пациентам обратиться к лечащему врачу за консультацией.

Тендинит и разрыв сухожилий

Тендинит и разрыв сухожилий (прежде всего ахиллова сухожилия, но не ограничиваясь им), иногда билатеральный, может развиваться в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами и вплоть до нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск тендинита и разрыва сухожилия повышен у пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек, у пациентов, перенесших трансплантацию органов, у пациентов, получающих препарат в суточной дозе 1000 мг, и у пациентов, которые одновременно получают кортикостероиды. Поэтому следует избегать одновременного применения кортикостероидов.

При первых признаках тендинита (например, болезненный отек, воспаление) лечение левофлоксацином следует прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. Должно быть назначено надлежащее лечение пораженной конечности (конечностей) (например, иммобилизация). Нельзя использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

Заболевание, ассоциированное с Clostridium difficile

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

Пациенты, предрасположенные к судорогам

Хинолоны могут снижать судорожный порог и вызывать судороги. Левофлоксацин противопоказан пациентам с эпилепсией в анамнезе (см. раздел 4.3) и, как и другие хинолоны, должен применяться с особой осторожностью у пациентов, предрасположенных к судорогам, или при одновременном лечении активными веществами, снижающими церебральный судорожный порог, таким как теофиллин (см. раздел 4.5). При возникновении судорог лечение должно быть прекращено.

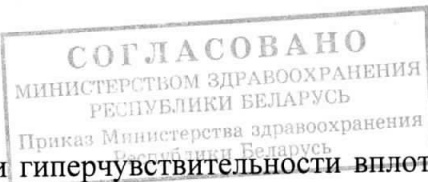
Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут реагировать на фторхинолоны разрушением эритроцитов (гемолиз). В связи с этим, лечение таких пациентов левофлоксацином следует проводить с большой осторожностью, тщательно контролируя признаки гемолиза.

Пациенты с нарушением функции почек

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

2242Б-2020



Реакции гиперчувствительности

Левифлоксацин может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности вплоть до фатальных (ангионевротический отек и анафилактический шок), в том числе и после первой дозы (см. раздел 4.8). Лечение следует прекратить и принять соответствующие неотложные меры.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Во время применения левифлоксацина сообщалось о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций (ТКНР), включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН: также называемый синдромом Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могли быть опасными для жизни или смертельными (см. раздел 4.8). При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под тщательным наблюдением. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о таких реакциях, прием левифлоксацина следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативную терапию. У пациентов с развившейся тяжелой нежелательной реакцией на левифлоксацин, такой как ССД, ТЭН или DRESS-синдром, возобновлять лечение данным препаратом нельзя.

Дисгликемия

Как и в случае других хинолонов, отмечались нарушения уровня глюкозы в крови, включая как случаи гипогликемии, так и гипергликемии, которые чаще встречались у пациентов пожилого возраста и обычно у пациентов с сахарным диабетом, получавших сопутствующее лечение пероральным гипогликемическим препаратом для перорального приема (например, глибенкламидом) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. У пациентов с диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови (см. раздел 4.8).

Лечение препаратом Левифлоксацин следует немедленно прекратить, если пациент сообщает о нарушении уровня глюкозы в крови; в этом случае следует рассмотреть альтернативную терапию антибактериальными препаратами нефторхинолонового ряда.

Профилактика фотосенсибилизации

Сообщалось о фотосенсибилизации при применении левифлоксацина (см. раздел 4.8). Во избежание ее пациентам не рекомендуется подвергаться без особой нужды сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению во время лечения и в течение 48 часов после окончания терапии (например, пребывание на солнце в высокогорной местности или посещение солярия).

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К

Из-за возможного повышения показателей коагуляции (ПВ/МНО) и/или кровотечения у пациентов, при совместном применении левифлоксацина с антагонистами витамина К (например, варфарином) следует контролировать свертываемость крови в связи с повышенным риском кровотечений (см. раздел 4.5).

Психические реакции

Зарегистрированы случаи психических реакций при применении хинолонов, включая левифлоксацин. В очень редких случаях отмечены такие реакции как суицидальные мысли и угрожающее жизни поведение (в том числе и после первой дозы) (см. раздел 4.8). Лечение следует прекратить при первых признаках подобных реакций, а пациенту следует обратиться к своему лечащему врачу. Необходимо рассмотреть альтернативную терапию антибактериальными препаратами нефторхинолонового ряда и принять соответствующие меры. Следует проявлять осторожность, если левифлоксацин должен применяться у пациентов, имеющих психические заболевания, в том числе в анамнезе.

Удлинение интервала QT

Сообщалось об очень редких случаях удлинения QT интервала у пациентов, принимающих фторхинолоны, в том числе левофлоксацин. Следует проявлять осторожность при применении фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, пациентами с известными факторами риска для удлинения интервала QT, такими как, например:

- нарушенный электролитный баланс (например, гипокалиемия, гипомагниемия);
- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- заболевание сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия);
- одновременное использование лекарственных препаратов, о которых известно, что они удлиняют интервал QT (например, противоаритмические препараты классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические препараты).

Пациенты пожилого возраста и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому у этих пациентов следует соблюдать осторожность при использовании фторхинолонов, в том числе левофлоксацина (см. разделы 4.5, 4.8 и 4.9).

Периферическая нейропатия

Отмечены случаи сенсорной и сенсомоторной нейропатии, приводившей к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые принимают левофлоксацин, следует рекомендовать информировать своего врача перед продолжением лечения о появившихся симптомах нейропатии, таких как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость для того, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых изменений (см. раздел 4.8).

Печеночная недостаточность

Отмечены случаи некроза печени вплоть до угрожающих жизни состояний в особенности у пациентов с тяжелыми предшествующими заболеваниями, например, сепсисом (см. раздел 4.8). При развитии симптомов печеночной недостаточности (анорексия, желтуха, темная моча, зуд или болезненность в животе) пациентам рекомендуется прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

Обострение myasthenia gravis

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

Нарушения зрения

При нарушениях зрения или при возникновении любых влияний на орган зрения следует немедленно проконсультироваться у офтальмолога (см. разделы 4.7 и 4.8).

Суперинфекция

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

Влияние на результаты лабораторных и диагностических исследований

У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительные результаты. Возможно возникновение необходимости в подтверждении положительных результатов анализа на наличие опиатов более специфическими методами.

Левифлоксацин может ингибировать рост микобактерий туберкулеза и, следовательно, привести к ложноотрицательным результатам при бактериологической диагностике туберкулеза.

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, регургитации/недостаточности сердечного клапана

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов. Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом, (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.8).

По этой причине фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения «польза-риск» и после рассмотрения других возможных методов лечения у пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, и/или расслоение аорты в анамнезе или заболеванием сердечного клапана, или у пациентов с аневризмой в семейном анамнезе, или в присутствии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к аневризме и/или расслоению аорты:

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

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

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

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

Острый панкреатит

У пациентов, принимающих левифлоксацин, может наблюдаться острый панкреатит. Пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита. Пациенты, испытывающие тошноту, недомогание, дискомфорт в животе, острую боль в животе или рвоту, должны быть немедленно обследованы врачом. При подозрении на острый панкреатит прием левифлоксацина следует прекратить; в случае подтверждения не следует возобновлять прием левифлоксацина. Следует соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эффекты других лекарственных препаратов на левифлоксацин

Соли железа, соли цинка, магний- или алюминийсодержащие антациды, диданозин

2242Б-2020



Абсорбция левофлоксацина значительно снижается при **сопутствующем приеме** с левофлоксацином солей железа, магний- или алюминийсодержащих антацидов, диданозина (*только средства с диданозином, содержащие в качестве буферных веществ алюминий или магний*). Прием фторхинолонов совместно с мультивитаминными препаратами, содержащими цинк, по-видимому, снижает их абсорбцию при пероральном приеме. Препараты, содержащие двух- или трехвалентные катионы, например, соли железа, соли цинка, магний- или алюминийсодержащие антациды, диданозин (*только средства с диданозином, содержащие в качестве буферных веществ алюминий или магний*) рекомендуется принимать не менее чем за 2 часа или по прошествии не менее 2 часов после приема левофлоксацина (см. раздел 4.2). Соли кальция обладают минимальным эффектом на пероральную абсорбцию левофлоксацина.

Сукральфат

Биодоступность левофлоксацина значительно снижается при одновременном применении с сукральфатом. Если пациентам необходимо использовать сукральфат и левофлоксацин, рекомендуется принимать сукральфат через 2 часа после приема левофлоксацина (см. раздел 4.2).

Теofilлин, фенбуфен и аналогичные нестероидные противовоспалительные препараты

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

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

Пробенецид и циметидин

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

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

Другая значимая информация

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

Эффекты левофлоксацина на другие лекарственные препараты

Циклоспорин

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

Антагонисты витамина К

У пациентов, получавших левофлоксацин в сочетании с антагонистом витамина К (например, варфарином), отмечались удлинение протромбинового времени (снижение тромбопластинового времени/увеличение МНО) и/или кровотечения вплоть до тяжелых. В связи с этим у пациентов, получающих антагонисты витамина К, необходимо контролировать результаты коагуляционной пробы (см. раздел 4.4).

Препараты с известным удлинением интервала QT

Левифлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует с осторожностью использовать у пациентов, получающих препараты с известным удлинением интервала QT (например, противоаритмические препараты классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. раздел 4.4 «Удлинение интервала QT»).

Другая значимая информация

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

Другие формы взаимодействий

Взаимодействие с пищей

Клинически значимое взаимодействие с пищей отсутствует. Левифлоксацин может приниматься независимо от приема пищи.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Кормление грудью

Левифлоксацин противопоказан женщинам в период грудного вскармливания. Существует недостаточно информации о выведении левифлоксацина в молоко. Однако другие фторхинолоны попадают в материнское молоко. При отсутствии данных на людях и в связи с тем, что экспериментальные данные свидетельствуют об опасности повреждения хрящей растущего организма фторхинолонами, левифлоксацин не следует применять у женщин в период лактации (см. разделы 4.3 и 5.3).

Фертильность

Левифлоксацин не вызывал нарушений фертильности или репродуктивной функции крыс.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Левифлоксацин может оказывать влияние слабой или средней степени на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Такие нежелательные реакции левифлоксацина, как легкое головокружение, сонливость и нарушение зрения, могут ухудшить способность пациента концентрироваться и реагировать, что может представлять риск при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Приведенная информация основана на данных клинических исследований с участием более 8300 пациентов и обширном постмаркетинговом опыте.

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам и частоте встречаемости.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

2242 Б-2020

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	грибковые инфекции, включая кандидоз, развитие резистентности патогенных микроорганизмов	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	увеличение числа эозинофилов, уменьшение числа лейкоцитов	нечасто
	нейтропения, тромбоцитопения	редко
	агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	ангиоэдема, реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4)	редко
	анафилактический шок, анафилактоидный шок (см. раздел 4.4), анафилактические и анафилактоидные реакции иногда могут возникать даже после первого приема	частота неизвестна
Эндокринные нарушения	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	редко
Нарушения метаболизма и питания	анорексия	нечасто
	гипогликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом), гипогликемическая кома (см. раздел 4.4)	редко
	гипергликемия (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Психические нарушения*	бессонница	часто
	чувство тревоги, спутанность сознания, нервозность	нечасто
	психические нарушения (с галлюцинациями, паранойей), депрессия, возбуждение, необычные сновидения, ночные кошмары, делирий	редко
	нарушения психики и поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и попытки суицида (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы*	головная боль, легкое головокружение	часто
	сонливость, тремор, дисгевзия	нечасто
	парестезия, судороги (см. разделы 4.3 и 4.4), нарушение памяти	редко
	сенсорная или сенсомоторная периферическая нейропатия (см. раздел 4.4), изменение восприятия обонятельных ощущений, включая потерю обоняния, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия, синкопе, идиопатическая внутричерепная гипертензия	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения*	нарушения зрения, такие как затуманенное зрение (см. раздел 4.4)	редко
	преходящая потеря зрения (см. раздел 4.4), увеит	частота неизвестна

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*	вертиго	нечасто
	тиннитус	редко
	потеря слуха, нарушения слуха	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца**	тахикардия, пальпитация	редко
	желудочковая тахикардия, которая может приводить к остановке сердца, желудочковая аритмия и «torsade de pointes» (сообщалось преимущественно у пациентов с фактором риска к удлинению интервала QT), удлинение интервала QT (см. разделы 4.4 и 4.9)	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов**	снижение артериального давления	редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка	нечасто
	бронхоспазм, аллергический пневмонит	частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, тошнота	часто
	боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор	нечасто
	диарея с примесью крови, которая в очень редких случаях может являться признаком воспаления кишечника и даже псевдомембранозного колита (см. раздел 4.4), панкреатит (см. раздел 4.4), сухость во рту	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности ферментов печени (например, АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТ)	часто
	повышение уровня билирубина в крови	нечасто
	желтуха и тяжелые повреждения печени, в том числе случаи смертельной острой печеночной недостаточности, особенно у пациентов с имеющимися тяжелыми заболеваниями (см. раздел 4.4), гепатит	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей ¹	сыпь, зуд, крапивница, избыточное потоотделение	нечасто
	лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4), фиксированная лекарственная эритема	редко
	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (см. раздел 4.4), лейкоцитокластический васкулит, стоматит	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной,	суставные и мышечные боли	нечасто
	поражения сухожилий (см. разделы 4.3 и 4.4),	редко

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
скелетной и соединительной ткани*	включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может иметь особое значение у пациентов, страдающих миастенией гравис (см. раздел 4.4)	
	поражения мышц (рабдомиолиз), разрыв сухожилий (например, ахиллова сухожилия) (см. разделы 4.3 и 4.4), разрыв связок, разрыв мышц, артрит	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	повышение концентрации креатинина в крови	нечасто
	острая почечная недостаточность (например, вследствие интерстициального нефрита)	редко
Общие нарушения и реакции в месте введения*	астения	нечасто
	повышение температуры тела	редко
	боли (включая боли в спине, груди и конечностях)	частота неизвестна

¹ Кожно-слизистые реакции могут развиваться уже после первой дозы через несколько минут или часов после введения препарата.

* Зарегистрированы редкие случаи серьезных, стойких (длящихся в течение нескольких месяцев или лет) инвалидизирующих и потенциально необратимых нежелательных реакций, затрагивающих различные, иногда несколько систем организма и органы чувств (включая тендинит, разрыв сухожилия, артралгию, боли в конечностях, нарушения походки, невропатии, связанные с парестезией, депрессию, усталость, нарушения памяти, сна, слуха, зрения, расстройства вкуса и обоняния), связанные с применением хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от ранее существовавших факторов риска (см. раздел 4.4).

**Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.4).

Другие возможные нежелательные реакции, относящиеся ко всем фторхинолонам:

- приступы порфирии у пациентов, уже страдающих этим заболеванием.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

Согласно исследованиям токсичности на животных или клиническим

фармакологическим исследованиям, важнейшие ожидаемые симптомы ошибочной передозировки левофлоксацина проявляются со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, головокружение, нарушения сознания и приступы судорог по типу эпилептических, удлинение интервала QT), а также желудочно-кишечные расстройства (например, тошнота) и эрозивные поражения слизистых оболочек.

В пострегистрационном периоде наблюдались эффекты со стороны ЦНС, включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор.

Лечение должно быть ориентировано на имеющиеся симптомы. В связи с риском удлинения интервала QT следует проводить мониторинг ЭКГ. В случае острой передозировки в качестве лечения может быть назначено промывание желудка и прием антацидов для защиты слизистой оболочки желудка.

Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Антибактериальные препараты производные хинолона. Фторхинолоны.

Код АТС: J01MA12.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Механизм действия

Как и другие противомикробные препараты фторхинолонового класса, левофлоксацин воздействует на комплекс ДНК-ДНК-гиразы и топоизомеразы IV.

Связь между ФК и ФД

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

Механизм резистентности

Резистентность к левофлоксацину развивается за счет поэтапной мутации местамишени в обоих топоизомеразах II типа, ДНК-гиразе и топоизомеразе IV. В изменении чувствительности к левофлоксацину могут участвовать и другие механизмы резистентности, такие как изменение проницаемости клеточной стенки (распространен у *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюкс из клетки.

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

Пограничные значения

Рекомендуемые Европейским комитетом испытаний чувствительности антимикробных препаратов (EUCAST) пограничные значения МИК для левофлоксацина, позволяющие разделить чувствительные микроорганизмы от чувствительных к повышенному воздействию и чувствительных к повышенному воздействию от резистентных микроорганизмов, представленных в таблице ниже для проведения испытаний МИК (мг/л).

Клинические пограничные значения МИК EUCAST для левофлоксацина (версия 10.0, от 01.01.2020):

Патогенный микроорганизм	Чувствительные штаммы	Резистентные штаммы
<i>Enterobacterales</i>	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,001 мг/л	>1 мг/л
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> Коагулазоотрицательные стафилококки	≤0,001 мг/л	>1 мг/л
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤4 мг/л	>4 мг/л
<i>Streptococcus pneumonia</i>	≤0,001 мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus</i> групп A, B, C, G	≤0,001 мг/л	>2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 мг/л	>0,06 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125 мг/л	>0,125 мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤1 мг/л	>1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola</i> и <i>urinae</i> ²	≤2 мг/л	>2 мг/л
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
Пограничные значения ФК/ФД (не связанные с определенным штаммом)	≤0,5 мг/л	>1 мг/л
¹ только неосложненные инфекции мочевыводящих путей		
² о чувствительности можно судить по чувствительности к ципрофлоксацину		

Распространенность резистентности среди конкретного вида может различаться в зависимости от географического региона и сезона, а потому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что пригодность использования препарата вызывает вопросы хотя бы в некоторых случаях, рекомендуется обратиться за консультацией в экспертный орган.

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* метициллин-чувствительные, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* групп C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

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

Анаэробные микроорганизмы:

Peptostreptococcus.

Другие микроорганизмы:

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

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* метициллин-резистентные*, *Coagulase negative Staphylococcus* spp.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

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

Анаэробные микроорганизмы:

Bacteroides fragilis.

Устойчивые микроорганизмы:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus faecium.

* существует высокая вероятность того, что штаммы *S. aureus*, резистентные к метициллину, будут корезистентны к фторхинолонам, в том числе к левофлоксацину.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 1-2 ч. Абсолютная биодоступность: около 99-100%. Прием пищи оказывает небольшой эффект на всасывание левофлоксацина.

Состояние насыщения достигается в течение 48 часов после приема 500 мг левофлоксацина один или два раза в день.

Распределение

Около 30-40% левофлоксацина связывается с белками сыворотки. Средний объем распределения левофлоксацина составляет приблизительно 100 л после однократных и повторных доз 500 мг, что указывает на широкое распространение в тканях организма.

Проникновение в ткани и жидкости организма

Было показано, что левофлоксацин проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги, легочную ткань, кожу (жидкость пузырей), ткани предстательной железы и мочу. Однако левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Средний общий видимый клиренс левофлоксацина после разовой дозы 500 мг составлял $175 \pm 29,2$ мл/мин.

Больших различий в фармакокинетике после перорального и внутривенного введения левофлоксацина нет, предполагается, что оба пути взаимозаменяемы.

Линейность

Левофлоксацин имеет линейную фармакокинетику в диапазоне от 50 до 1000 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Фармакокинетика при почечной недостаточности после однократного приема внутрь в дозе 500 мг:

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

Пациенты пожилого возраста

Существенных различий в кинетике левофлоксацина между молодыми и пациентами пожилого возраста нет, за исключением различий, связанных с клиренсом креатинина.

Различия между представителями разного пола

Раздельный анализ, проведенный среди мужчин и женщин, показал малые или

несущественные различия в фармакокинетике левофлоксацина между представителями разного пола. Доказательств того, что эти различия имеют клиническое значение, нет.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные показывают отсутствие особой опасности для человека (на основании исследований токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз, канцерогенности, репродуктивной и онтогенетической токсичности).

Левофлоксацин не оказывал влияния на фертильность и репродуктивную функцию крыс. Его единственное влияние на плод проявлялось в задержке созревания в результате токсического действия на материнский организм.

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза,
кросповидон (Е 1201),
натрия стеарилфумарат,
целлюлоза микрокристаллическая (Е 460).
Состав оболочки пленочной Опадрай II розовый (85F240107):
поливиниловый спирт, частично гидролизированный (Е 1203),
титана диоксид (Е 171),
макрогол/полиэтиленгликоль (Е 1521),
тальк (Е 553b),
железа оксид желтый (Е 172),
железа оксид красный (Е 172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

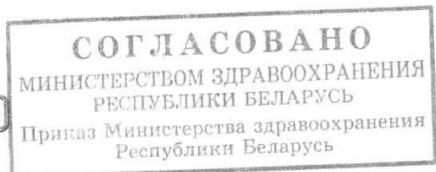
3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги ГУ ФТЛ. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.



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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 28 января 2016 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА