МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000096 - 151116
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Левофлоксацин-Тева

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Левофлоксацин-Тева

Международное непатентованное название: левофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке содержится: *активное вещество* левофлоксацин (левофлоксацина гемигидрат) 500,00 (512,46) мг; *вспомогательные вещества*: кремния диоксид коллоидный 12,00 мг, гипролоза 28,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А 55,00 мг, тальк 55,20 мг, кроскармеллоза натрия 20,60 мг, магния стеарат 6,74 мг, *оболочка Опадрай 15В26688 коричневый* (гипромеллоза 2910 3 СР 4,760 мг, гипромеллоза 2910 6 СР 4,760 мг, титана диоксид Е171 3,044 мг, макрогол-400 1,120 мг, полисорбат-80 0,140 мг, краситель железа оксид желтый Е172 0,120 мг, краситель железа оксид красный Е172 0,043 мг, краситель железа оксид черный Е172 0,013 мг).

Описание

Бледно-розовые с желтоватым оттенком капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах таблетки, с гравировкой «LX» и «500» на одной стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левофлоксацин - синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного 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 faecalis, Enterococcus spp., 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 C и G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae peni I/S/R (пенициллин-умеренно чувствительные/-чувствительные/-резистентные), Streptococcus pyogenes, Viridans streptococci peni-S/R (пенициллин-чувствительные/-резистентные).*

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

- Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus, Propionibacterium spp., Veillonella spp.*

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

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

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealyticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis methi-R (метициллин-резистентные), Staphylococcus haemolyticus methi-R (метициллин-*

резистентные).

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campylobacter jejuni/coli.*

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

Резистентные к левофлоксацину микроорганизмы (МПК ≥ 8 мг/л; зона ингибирования ≤ 13 мм)

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus methi-R (метициллин-резистентные), Staphylococcus coagulase-negative methi-R (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 (C_{max}) 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 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 в сутки C_{max} составляла 7,8±1,1 мкг/мл, а C_{min} - 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, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги

После однократного приема внутрь 500 мг левофлоксацина максимальные концентрации левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и жидкости 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 жидкость 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 средние концентрации левофлоксацина через 4 ч после последнего приема препарата в жидкости эпителиальной выстилки составляли 9,94 мкг/мл и в альвеолярных макрофагах - 97,9 мкг/мл.

Проникновение в легочную ткань

Максимальные концентрации в легочной ткани после приема внутрь 500 мг левофлоксацина составляли приблизительно 11,3 мкг/г и достигались 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 максимальные концентрации левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после приема препарата и составляли 4,0 и 6,7 мкг/мл соответственно, с коэффициентом

пенетрации 1 по сравнению с концентрациями 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. Максимальные концентрации левофлоксацина в губчатой костной ткани проксимального отдела бедренной кости после приема 500 мг препарата внутрь составляли 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 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.

Концентрации в моче

Средние концентрации 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 (T1/2) - 6-8 ч). Выведение, преимущественно, через почки (более 85% принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного приема 500 мг составлял 175±29,2 мл/мин.

Отсутствуют существенные различия в фармакокинетике левофлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь, что подтверждает, что прием внутрь и внутривенное введение являются взаимозаменяемыми.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов, за исключением различий фармакокинетики, связанных с различиями в клиренсе креатинина (КК).

При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс (ClR) уменьшаются, а T1/2 увеличивается.

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

КК (мл/мин)	<20	20-49	50-80
ClR (мл/мин)	13	26	57
T1/2 (ч)	35	27	9

Показания к применению

Бактериальные инфекции, чувствительные к левофлоксацину, у взрослых:

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония;
- неосложнённые инфекции мочевыводящих путей;
- 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.

При применении препарата Левофлоксацин-Тева 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 любому из вспомогательных веществ препарата Левофлоксацин-Тева.
- эпилепсия.
- псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*) (см. разделы «Нежелательные реакции», «Особые указания»).
- поражения сухожилий при приеме фторхинолонов в анамнезе.
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста).

- беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода).
- период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста костей у ребенка).

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 препаратами»).
- У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск гемолитических реакций при лечении хинолонами).
- У пациентов с нарушением функции почек (требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования, см. раздел «Способ применения и дозы»).
- 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 препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. разделы «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами», «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»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Левофлоксацин противопоказан к применению у беременных и кормящих грудью женщин.

Способ применения и дозы

Способ применения

Таблетки Левофлоксацин-Тева 500 мг принимают внутрь один или два раза в сутки. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). При необходимости таблетки можно разламывать по разделительной бороздке.

Препарат можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи, так как прием пищи не влияет на абсорбцию препарата (см. раздел «Фармакокинетика»).

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

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

Пропуск приема одной или нескольких доз препарата

Если случайно пропущен прием препарата, то надо как можно скорее принять очередную дозу и далее продолжать принимать препарат Левофлоксацин-Тева согласно рекомендованному режиму его дозирования.

Дозы и продолжительность лечения

Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания.

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

- *Острый синусит:* по 1 таблетке Левофлоксацин-Тева 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 10-14 дней.
- *Обострение хронического бронхита:* по 1 таблетке Левофлоксацин-Тева 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 7-10 дней.
- *Внебольничная пневмония:* по 1 таблетке Левофлоксацин-Тева 1-2 раза в сутки (соответственно по 500-1000 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.

- *Неосложнённые инфекции мочевыводящих путей:* по 1/2 таблетке Левофлоксацин-Тева 1 раз в сутки (соответственно по 250 мг левофлоксацина) - 3 дня.
- *Осложнённые инфекции мочевыводящих путей:* по 1 таблетке Левофлоксацин-Тева 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.
- *Пиелонефрит:* по 1 таблетке Левофлоксацин-Тева 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 7-10 дней.
- *Хронический бактериальный простатит:* по 1 таблетке Левофлоксацин-Тева 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 28 дней.
- *Инфекции кожных покровов и мягких тканей:* по 1 таблетке Левофлоксацин-Тева 1-2 раза в сутки (соответственно по 500-1000 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.
- *Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза:* по 1 таблетке Левофлоксацин-Тева 1-2 раза в сутки (соответственно по 500-1000 мг левофлоксацина) - до 3-х месяцев.
- *Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения:* по 1 таблетке Левофлоксацин-Тева (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 1 раз в сутки в течение до 8 недель.

Режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек

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

КК	**Режим дозирования**		
>50 мл/мин	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
50-20 мл/мин	первая доза: 250 мг затем по 125 мг/24 ч	первая доза: 500 мг затем по 250 мг/24 ч	первая доза: 500 мг затем по 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	первая доза: 250 мг затем по 125 мг/48 ч	первая доза: 500 мг затем по 125 мг/24 ч	первая доза: 500 мг затем по 125 мг/12 ч
< 10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД[1]	первая доза: 250 мг затем по 125 мг/48 ч	первая доза: 500 мг затем по 125 мг/24 ч	первая доза: 500 мг затем по 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 коррекции режима дозирования, поскольку левофлоксацин лишь незначительно метаболизируется в печени.

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста

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

Нежелательные реакции

Указанные ниже нежелательные реакции представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000) (включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - грибковые инфекции, рост резистентных патогенных микроорганизмов.

Данные, полученные в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата

Нарушения со стороны сердца

Редко: синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.

Частота неизвестна (постмаркетинговые данные): удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», 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 (постмаркетинговые данные): 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 (постмаркетинговые данные): 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 (постмаркетинговые данные):* 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 (постмаркетинговые данные):* снижение слуха, потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка. *Частота неизвестна (постмаркетинговые данные):* бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, рвота, тошнота. *Нечасто:* боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор. *Частота неизвестна (постмаркетинговые данные)*: 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 (постмаркетинговые данные)*: 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 (постмаркетинговые данные):* рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия. Эта нежелательная реакция 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, 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.

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 (постмаркетинговые данные)*: 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 (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы (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 фатальным 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 (постмаркетинговые данные):* нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки.

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам

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

Передозировка

Симптомы передозировки

Исходя из данных, полученных в токсикологических исследованиях, проведенных у животных, важнейшими ожидаемыми симптомами острой передозировки препарата Левофлоксацин-Тева являются симптомы со стороны центральной нервной системы (нарушения сознания, включая спутанность сознания, головокружение и судороги).

При постмаркетинговом применении препарата при передозировке наблюдались эффекты со стороны центральной нервной системы, включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор.

Возможно развитие тошноты и возникновение эрозий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных с дозами левофлоксацина, превышающими терапевтические, наблюдалось удлинение интервала QT.

Лечение передозировки

В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторирование электрокардиограммы. Лечение симптоматическое. В случае острой передозировки таблеток Левофлоксацин-Тева показано промывание желудка и введение антацидов для защиты слизистой оболочки желудка. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности

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

Препараты, содержащие двухвалентные или трёхвалентные 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 Левофлоксацин-Тева.

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

С сукральфатом

Действие препарата Левофлоксацин-Тева значительно ослабляется при одновременном применении сукральфата (средства для защиты слизистой оболочки желудка).

Пациентам, получающим левофлоксацин и сукральфат, рекомендуется принимать сукральфат через 2 ч после приема левофлоксацина.

С теофиллином, фенбуфеном или подобными лекарственными препаратами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающими порог судорожной готовности головного мозга

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено. Однако при одновременном применении хинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов и других препаратов, снижающих порог судорожной готовности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной готовности головного мозга.

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

С непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К)

У пациентов, получавших лечение левофлоксацином в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, 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

При одновременном применении лекарственных препаратов, нарушающих почечную канальцевую секрецию, таких как пробенецид и циметидин, и левофлоксацина, следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина на 24% и пробенецида на 34%. Маловероятно, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек.

С циклоспорином

Левофлоксацин увеличивал T1/2 циклоспорина на 33%. Так как это увеличение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

С глюкокортикостероидами

Одновременный прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например,

антиаритмические препараты класса IA и III, 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.

Метициллин-резистентный золотистый стрептококк

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.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Как и другие хинолоны, левофлоксацин должен применяться с большой осторожностью у пациентов с предрасположенностью к судорогам. К таким пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями центральной нервной системы, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно получающие препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты или другие препараты, понижающие порог судорожной готовности, такие как теофиллин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Псевдомембранозный колит

Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с кровью, может быть симптомом псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, тейкопланин или метронидазол внутрь). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Тендинит

Редко наблюдаемый тендинит при применении хинолонов, включая левофлоксацин, может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Эта нежелательная реакция может развиться в течение 48 ч после начала лечения и может быть двусторонней. 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 Левофлоксацин-Тева и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы «Противопоказания» и «Нежелательные реакции»).

Реакции гиперчувствительности

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

Тяжелые буллезные реакции

При приеме левофлоксацина наблюдались случаи тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «Нежелательные реакции»). 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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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 (см. раздел «Нежелательные реакции»). 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

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 функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Предотвращение развития реакций фотосенсибилизации

Хотя фотосенсибилизация при применении левофлоксацина развивается 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).

Суперинфекция

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.

Удлинение интервала QT

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин.

При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, 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 препараты 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 (см. разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы», «Нежелательные реакции» и

«Передозировка» «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

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

Гипо- и гиперликемия (дисгликемия)

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 (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Периферическая нейропатия

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.

Обострение псевдопаралитической миастении (myasthenia gravis)

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 искусственной вентиляции легких, и смертельный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациентов с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Применение при воздушно-капельном пути заражения сибирской язвой

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.

Психотические реакции

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 (см. раздел «Нежелательные реакции»)). 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.

Нарушения зрения

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Влияние на лабораторные тесты

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Такие нежелательные реакции препарата Левофлоксацин-Тева, как головокружение или вертиго, сонливость и расстройства зрения (см. раздел «Нежелательные реакции»), могут снижать психомоторные реакции и способность к концентрации внимания. Это может представлять собой определенный риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, при управлении автомобилем, при обслуживании машин и механизмов, при выполнении работ в неустойчивом положении).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 7 таблеток в блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги;

1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

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

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель: Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гурвитц Ст., Инд. Зоун, Кфар Саба 4410202, Израиль

Претензии потребителей направлять по адресу:

115054, г. Москва, ул. Валовая, д.35,

Тел./Факс:+7 (495) 644-22-34/35/36

Специалист по регистрации  Панфилова Е.В.