

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЛЕВО

Регистрационный номер: ЛСР-002342/08

Торговое наименование: Глево

Международное непатентованное или группировочное наименование: левофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: левофлоксацина гемигидрат, в пересчете на левофлоксацин – 500 мг;

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Авицел рН 101), повидон (коллидон К-30), кросповидон (коллидон CL), магния стеарат.

Оболочка: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), макрогол (полиэтиленгликоль 6000), дибутилфталат, тальк (очищенный), титана диоксид, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый.

Описание

Светло-оранжевого цвета двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство, фторхинолон.

Код АТХ: J01MA12.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Препарат Глево – 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*.

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

- 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. (в т.ч. *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*, *Campylobacter 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), *Corynebacterium jeikeium*;

- 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 препарата в дозе 500 мг максимальная концентрация левофлоксацина в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 1-2 ч и составляет $5,2 \pm 1,2$ мкг/мл. Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в

диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Равновесная концентрация левофлоксацина в плазме крови при приеме в дозе 500 мг 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 ч.

На 10-й день приема внутрь левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки $C_{\max}$ составляла $5,7 \pm 1,4$ мкг/мл, а минимальная концентрация (концентрация перед приемом очередной дозы) ($C_{\min}$) в плазме крови составляла $0,5 \pm 0,2$ мкг/мл.

На 10-й день приема внутрь левофлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в сутки $C_{\max}$ составляла $7,8 \pm 1,1$ мкг/мл, а $C_{\min}$ - $3,0 \pm 0,9$ мкг/мл.

Распределение

Связывание 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 (пенетрацию) левофлоксацина в органы и ткани организма человека.

Проникновение в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги

После однократного приема внутрь препарата в дозе 500 мг $C_{\max}$ левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и жидкости эпителиальной выстилки достигалась в течение 1 ч или 4 ч и составляла 8,3 мкг/г и 10,8 мкг/мл.

Коэффициенты пенетрации в слизистую оболочку бронхов и жидкость эпителиальной выстилки, по сравнению с концентрацией в плазме крови, составляют 1,1-1,8 и 0,8-3,0 соответственно.

После 5 дней приема внутрь препарата в дозе 500 мг 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

$C_{\max}$ левофлоксацина в легочной ткани после приема внутрь препарата в дозе 500 мг достигалась через 4-6 ч и составляла приблизительно 11,3 мкг/г с коэффициентами пенетрации 2,0-5,0 по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Проникновение в альвеолярную жидкость

После 3-х дней приема препарата в дозе 500 мг 1 или 2 раза в сутки $C_{\max}$ левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигалась через 2-4 ч и составляла 4,0 и 6,7 мкг/мл, соответственно, с коэффициентом пенетрации 1,0 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) 0,1-3,0.

$C_{\max}$ левофлоксацина в губчатой костной ткани проксимального отдела бедренной кости после приема препарата в дозе 500 мг 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 препарата в дозе 500 мг 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 $[T_{1/2}]$ – 6-8 ч), преимущественно, через почки (более 85% принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного приема 500 мг составлял $175 \pm 29,2$ мл/мин.

Отсутствие существенных различий в фармакокинетике левофлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь подтверждает тот факт, что прием внутрь и внутривенный путь введения 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 изменениями клиренса креатинина (КК).

При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс (CIR) уменьшаются, а $T_{1/2}$ 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
T _{1/2} (ч)	35	27	9

Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит;
- хронический бактериальный простатит;
- для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.

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

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

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата Глево.
- Эпилепсия.
- Псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis) (см. разделы «Побочное действие», «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 зон роста костей).

- Беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у плода).
- Период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у ребенка).

С осторожностью

- У пациентов, предрасположенных к развитию судорог [у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС); у пациентов, одновременно принимающих препараты, снижающие порог судорожной активности 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 развития гемолитических реакций при лечении хинолонами).
- У пациентов с нарушениями 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, гипомagneмией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства класса 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 развития аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина).
- У пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания (см. раздел «Особые указания»).

- У пациентов пожилого возраста, у пациентов после трансплантации, а также при сопутствующем применении глюкокортикостероидов (повышенный риск развития тендинитов и разрыва сухожилий) (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с аневризмой аорты в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз) (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Глево противопоказан для применения у беременных и кормящих грудью женщин.

Способ применения и дозы

Способ применения

Таблетки Глево 500 мг принимают внутрь 1 или 2 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 средствами»).

Учитывая то, что биодоступность левофлоксацина при приеме препарата Глево в таблетках равна 99-100%, в случае перевода пациента с внутривенной инфузии левофлоксацина 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 следует, как можно скорее, принять очередную дозу и далее продолжать прием согласно рекомендованному режиму 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)

- *Осложненные инфекции мочевыводящих путей:* по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.
- *Пиелонефрит:* по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 7-10 дней.
- *Хронический бактериальный простатит:* по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 28 дней.
- *Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза:* по 1 таблетке 500 мг 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 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 1 раз в сутки в течение до 8 недель.
- *Внебольничная пневмония:* по 1 таблетке 500 мг 1-2 раза в сутки (соответственно по 500-1000 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.
- *Осложненные инфекции кожных покровов и мягких тканей:* по 1 таблетке 500 мг 1-2 раза в сутки (соответственно по 500-1000 мг левофлоксацина) - 7-14 дней.
- *Острый бактериальный синусит:* по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 10-14 дней.
- *Обострение хронического бронхита:* по 1 таблетке 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) - 7-10 дней.
- *Неосложненный цистит:* по 1/2 таблетки Глево 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 250 мг левофлоксацина) - 3 дня.

Режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек (КК ≤50 мл/мин)

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

КК	Режим дозирования препарата Глево		
	Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин: 250 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин: 500 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин: 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/12ч
<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 125/24 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.

Побочное действие

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

Данные, полученные в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении препарата

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

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 (пострегистрационные 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 иммунной системы

Редко: ангионевротический отек.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): анафилактический шок, анафилактоидный шок.

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

Нарушения со стороны эндокринной системы

Редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

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, тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы (особенно у пожилых пациентов, у пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические средства или получающих лечение инсулином) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения психики

Часто: бессонница.

Нечасто: чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания.

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

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки, нервозность, нарушения памяти, делирий (включая нарушения внимания, дезориентацию).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

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

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

Частота неизвестна (пострегистрационные 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, повышение

внутричерепного давления (доброкачественная внутричерепная гипертензия, псевдоопухоль мозга).

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения.

Частота неизвестна (пострегистрационные 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 (пострегистрационные данные): снижение слуха, потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца

Редко: синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.

Частота неизвестна (пострегистрационные 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 сосудов

Редко: снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, рвота, тошнота.

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

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит (см. раздел «Особые указания»), панкреатит.

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 (пострегистрационные данные): тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с

летальным исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом) (см. раздел «Особые указания»); гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз.

Редко: лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) (см. раздел «Особые указания»), фиксированное лекарственное высыпание.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная мультиформная эритема, реакции фоточувствительности (повышенной чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению) (см. раздел «Особые указания»), лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда возникать 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 (пострегистрационные данные): рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия. Этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения и может носить двухсторонний характер (см. также раздел «Особые указания»)), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Редко: острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: астения.

Редко: пирексия (повышение температуры тела).

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

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам

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

Передозировка

Симптомы

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

При пострегистрационном 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

В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторинг электрокардиограммы. Лечение симптоматическое. В случае острой передозировки препарата Глево 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 средствами

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности

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 препарата Глево.

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

С сукральфатом

Действие препарата Глево 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 другими лекарственными средствами 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 K)

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 не прямых 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 $T_{1/2}$ 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 средства 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.

Риск развития резистентности

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 стафилококк

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.

Потеря трудоспособности (инвалидизация) и потенциальные необратимые серьезные побочные реакции, обусловленные приемом фторхинолонов

Применение фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, было связано с потерей трудоспособности и развитием необратимых серьезных побочных реакций со стороны различных систем организма, которые могут развиваться одновременно у одного и того же пациента. Побочные реакции, вызванные фторхинолонами, включают тендиниты, разрыв сухожилий, артралгию, миалгию, периферическую нейропатию, а также побочные эффекты со стороны нервной системы (галлюцинации, тревога, депрессия, бессонница, головные боли и спутанность сознания). Данные реакции могут развиваться в период от

нескольких часов до нескольких недель после начала терапии левофлоксацином. Развитие этих побочных реакций отмечалось у пациентов любого возраста и без наличия предшествующих факторов риска. При возникновении первых признаков или симптомов любых серьезных побочных реакций следует немедленно прекратить применение левофлоксацина. Следует избегать применения фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, у пациентов, у которых отмечались любые из этих серьезных побочных реакций.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Как и другие хинолоны, левофлоксацин должен с большой осторожностью применяться 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 принимающие препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга (например, теофиллин; фенбуфен и другие нестероидные противовоспалительные препараты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)).

При развитии судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

Псевдомембранозный колит

Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелой степени, 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 и разрыв сухожилий

Тендинит, редко возникающий на фоне применения хинолонов, может иногда приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие, и может быть двусторонним. Этот побочный эффект может развиваться в течение 48 ч после начала лечения или через несколько месяцев после завершения терапии фторхинолонами.

Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита; у пациентов, принимающих фторхинолоны, риск разрыва сухожилия может повышаться при одновременном применении глюкокортикостероидов. Кроме этого, у пациентов после трансплантации повышен риск развития тендинитов, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении фторхинолонов данной категории пациентов. У пациентов с нарушениями функции почек суточную дозу следует скорректировать на основании клиренса креатинина.

Пациентам следует рекомендовать оставаться в покое при появлении первых признаков тендинитов или разрывов сухожилий, и обратиться к лечащему врачу. При подозрении на развитие тендинита или разрыв сухожилия следует немедленно прекратить лечение препаратом Глево и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Реакции гиперчувствительности

Левифлоксацин может вызывать серьезные, потенциально летальные реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок) даже при применении начальных доз (см. раздел «Побочное действие»). В случае их развития пациентам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении левифлоксацина были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), которые могут быть жизнеугрожающими или летальными (см. раздел «Побочное действие»). При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и находиться под тщательным медицинским наблюдением. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии этих нежелательных реакций, следует немедленно прекратить прием препарата Глево и рассмотреть возможность назначения альтернативного лечения. Если при применении левифлоксацина у пациента развилась тяжелая нежелательная кожная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или DRESS-синдром, возобновлять применение препарата у этого пациента не следует.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях развития некроза печени, включая развитие печеночной недостаточности с летальным исходом, при применении левифлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, с сепсисом (см. раздел «Побочное действие»). 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, кожный зуд и боли в животе.

Пациенты с нарушениями функции почек

Так как левифлоксацин экскретируется главным образом через почки, у пациентов с

нарушениями функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать, 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 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 резистентных к нему микроорганизмов (бактерий и грибов), что может вызывать изменения нормальной микрофлоры человека. В результате может развиваться 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, гипوماгнемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном применении 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 у них следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая левофлоксацин (см. разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы», «Побочное действие» и «Передозировка» «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

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

Дисгликемия (гипо- и гипергликемия)

Как и при применении других фторхинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии. На фоне терапии левофлоксацином дисгликемия чаще развивалась у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или инсулином. При применении левофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение левофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения левофлоксацином у пациентов пожилого возраста и у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, сообщалось о случаях развития сенсорной и сенсорно-моторной периферической нейропатии, начало которой может быть быстрым. Если у пациента развиваются симптомы нейропатии, применение левофлоксацина должно быть прекращено. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений.

Пациенты должны быть информированы о необходимости сообщать своему лечащему врачу о появлении любых симптомов нейропатии. Фторхинолоны не следует назначать пациентам, имеющим в анамнезе указания на периферическую нейропатию.

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 пострегистрационном периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и летальный исход, которые

ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациента с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел «Побочное действие»).

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

Психотические реакции, включая суицидальные мысли/попытки, отмечались у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, иногда после приема разовой дозы. В случае развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и назначить соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания (см. раздел «С осторожностью»).

Аневризма и расслоение аорты

По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и расслоения аорты после применения фторхинолонов, особенно у пациентов пожилого возраста. В связи с этим, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз) (см. раздел «С осторожностью»).

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

Нарушения зрения

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

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 бактериологической диагностики туберкулеза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Такие побочные эффекты препарата Глево, как головокружение или вертиго, сонливость и расстройства зрения (см. раздел «Побочное действие»), 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 5 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ-алюминиевой фольги.

1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Индия

В/2 Махалакшми Чемберз, 22 Бхулабхай Десай Род, Махалакшми, Мумбай-400026, Индия.

Производитель

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Индия

Участок № Е-37 – 39, D-Роуд, корпорация промышленного развития штата Махараштра, Сатпур, Нашик-422007, Индия.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Гленмарк Импэкс»

115114, г. Москва, ул. Летниковская, дом 2, строение 3; тел.: 8 (499) 951-00-00; сайт www.glenmark-pharma.ru.

Специалист по регуляторным вопросам



Шишова Е.Ю.