

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Леволет® Р

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛН-003325-241120

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Леволет® Р

Международное непатентованное или группировочное наименование: левофлоксацин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 750 мг содержит:

Действующее вещество: левофлоксацина гемигидрат 768,7 мг, эквивалентно 750 мг левофлоксацина.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, кросповидон, гипромеллоза (15 cps), целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102), магния стеарат; *пленочная оболочка:* Опадрай белый ОУ 58900 (гипромеллоза 5 cP, титана диоксид (E171), макрогол-400).

Описание

Белые или почти белые капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Леволет® Р – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве действующего вещества левофлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина.

Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток.

Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

In vitro

Чувствительные микроорганизмы (минимальная подавляющая концентрация [МПК] ≤ 2 мг/мл; зона ингибирования ≥ 17 мм)

Аэробные грамположительные микроорганизмы

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

Анаэробные микроорганизмы

Bacteroides fragilis, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp.

Другие микроорганизмы

Bartonella spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*,

Legionella pneumophila, *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp. (в том числе *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 $\geq$ 8 мг/л, зона ингибирования $\leq$ 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 мутации генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности, такие как механизм влияния на пенетрационные барьеры микробной клетки (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*) и механизм эффлюкса, могут также уменьшить чувствительность микроорганизма 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

Левифлоксацин при приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на его абсорбцию).

Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99-100%. Время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$) – 1-2 ч. Фармакокинетика левифлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 мг до 1000 мг.

В исследованиях применения левифлоксацина внутрь в дозе 750 мг показано, что средняя величина максимальной концентрации (C_{max}) составляет 8,0 мкг/мл.

Распределение

Связь с белками плазмы крови – 30-40%. Хорошо проникает в органы и ткани организма человека. В исследованиях применения левифлоксацина внутрь в дозе 750 мг при однократном и многократном приеме показано, что средний объем распределения (V_d) левифлоксацина составляет от 83 до 100 л.

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

В исследованиях применения левифлоксацина внутрь в дозе 500 мг однократно показано, что C_{max} 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.

В исследованиях применения левифлоксацина внутрь в дозе 500 мг после 5 дней приема показано, что средние концентрации левифлоксацина 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

В исследованиях применения левофлоксацина внутрь в дозе 500 мг показано, что $C_{\max}$ в легочной ткани 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*

В исследованиях применения левофлоксацина внутрь в дозе 500 мг 1 или 2 раза в сутки после 3 дней приема показано, что $C_{\max}$ левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после приема препарата и составляли 4,0 мкг/мл 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.

В исследованиях применения левофлоксацина внутрь в дозе 500 мг показано, что $C_{\max}$ левофлоксацина в губчатой костной ткани проксимального отдела бедренной кости 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

В исследованиях применения левофлоксацина внутрь в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней показано, что 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

В исследованиях применения левофлоксацина внутрь в дозах 150 мг, 300 мг и 600 мг, показано, что через 8-12 ч после приема средние концентрации в моче составляли 44 мкг/мл, 91 мкг/мл и 162 мкг/мл, соответственно.

Метаболизм

Левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени (5% принятой дозы). Его метаболитами являются дезметиллевофлоксацин 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.

В исследованиях применения левофлоксацина внутрь в однократной дозе 750 мг показано, что $T_{1/2}$ составляет $7,5 \pm 0,9$ ч.

Выведение преимущественно почками (более 85% принятой дозы).

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

Не выводится из организма путем гемодиализа или хронического амбулаторного перитонеального диализа.

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 (СВ) уменьшаются, а $T_{1/2}$ удлиняется.

Показания к применению

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

- госпитальная пневмония;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит.

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.

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам или другим компонентам препарата.

Нарушения функции почек (при КК менее 20 мл/мин в связи с невозможностью

дозирования данной лекарственной формы).

Эпилепсия.

Поражения сухожилий при ранее проводившемся лечении фторхинолонами.

Псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*).

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 нарушением функции почек при КК 20-50 мл/мин (требуется обязательный контроль за функцией 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»).

Беременность и период грудного вскармливания

Левофлоксацин противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат Леволет® Р принимают внутрь один раз в сутки. 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. Препарат следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема антацидных препаратов, содержащих магний и/или алюминий, соли железа или сукральфата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Не следует превышать рекомендуемую дозу. Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания.

Учитывая, что биодоступность левофлоксацина при приеме в таблетках равна 99%, в случае перевода пациента с внутривенной инфузии препарата Леволет® Р на прием таблеток Леволет® Р следует продолжать лечение в той же дозе, которая применялась при внутривенной инфузии.

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

Рекомендуемый режим дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной или в легкой степени сниженной функцией почек (КК более 50 мл/мин).

Госпитальная пневмония

по 750 мг 1 раз в день, курс лечения 7-14 дней.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит

по 750 мг 1 раз в день, курс лечения 5 дней.

Внебольничная пневмония

по 750 мг 1 раз в день, курс лечения 5 дней.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей

по 750 мг 1 раз в день, курс лечения 7-14 дней.

Острый бактериальный синусит

по 750 мг 1 раз в день, курс лечения 5 дней.

Режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек (КК 50 – 20 мл/мин)

Левифлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек (КК 50 – 20 мл/мин) требуется снижение дозы препарата: рекомендуемая доза 750 мг каждые 48 ч.

Режим дозирования у пациентов с нарушениями функции печени

При нарушении функции печени не требуется коррекции режима дозирования, поскольку левифлоксацин метаболизируется в печени в крайне незначительной мере.

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования, за исключением случаев снижения клиренса креатинина 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$) (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 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, ажитация (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, нарушение памяти, делирий (включая нарушение 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, гамма-глутамилтрансферазы.

Нечасто: повышение концентрации билирубина в крови.

Частота неизвестна (пострегистрационные 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 со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз.

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению) (см. раздел «Особые указания»), фиксированная лекарственная сыпь, 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 (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 симптомами острой передозировки левофлоксацином 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 клинко-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 левофлоксацином 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

Препараты, содержащие магний, алюминий, железо и цинк, диданозин

Препараты, содержащие двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли цинка или железа (лекарственные препараты для лечения анемии), магний- и/или алюминийсодержащие 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 левофлоксацина.

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

Сукральфат

Действие левофлоксацина 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.

Теofilлин, фенбуфен или подобные лекарственные средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), снижающие порог судорожной активности головного мозга

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теofilлином не выявлено. Однако при одновременном применении хинолонов и теofilлина, НПВП и других препаратов, снижающих порог судорожной активности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной активности головного мозга.

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

Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина K)

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

Пробенецид и циметидин

При одновременном применении лекарственных препаратов, нарушающих почечную канальцевую секрецию (например, 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.

Циклоспорин

Одновременное применение левофлоксацина удлиняло $T_{1/2}$ циклоспорина на 33%. Так как это удлинение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

Глюкокортикостероиды

Одновременный прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

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

Как и при применении других противомикробных средств, лечение препаратом Леволет® Р рекомендуется продолжать не менее 48-72 ч после нормализации температуры тела или после достоверной эрадикации возбудителя.

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. 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, 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 или у пациентов 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, такие как фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты или другие препараты, понижающие порог судорожной активности, такие как теофиллин (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 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 и разрыв сухожилий

При применении хинолонов, включая левофлоксацин, редко наблюдается тендинит, который иногда может 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 сухожилий может повышаться при одновременном приеме глюкокортикостероидов. Кроме этого, у пациентов после трансплантации повышен риск развития тендинитов, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении фторхинолонов у 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 Леволет® Р и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Реакции повышенной чувствительности

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

Тяжелые буллезные реакции

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

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. 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 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 левифлоксацина развивается очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левифлоксацином 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, гипوماгнемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT, таких как антиаритмические средства класса 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», «Побочное действие», «Передозировка» и «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.

Гипо- и гипергликемия (дисгликемия)

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении левофлоксацина отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии левофлоксацином дисгликемия чаще возникала у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными

гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) 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 немедленно 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, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в плазме 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 пациентов с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется.

Психотические реакции

Психотические реакции, включая суицидальные мысли / попытки, отмечались у пациентов, принимавших фторхинолоны, включая левофлоксацин, иногда после приема первой 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.

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, механизмами

Такие побочные эффекты левофлоксацина, 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, 750 мг.

По 10 таблеток в ПВХ/алюминиевом блистере.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия

Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Производитель

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия

Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Formulations Technical Operations - Unit-II, Sy. No. 42, 45 & 46, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana State, India – 500 090

Организация, принимающая претензии потребителей

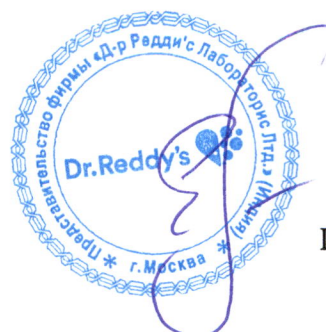
Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1

тел: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08

Директор Представительства



ПышакOVA Е.Ю.