

21976-2020

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ЛЕФЛОКС

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

500 мг и 750 мг

(информация для специалистов)



Регистрационное удостоверение РБ:

Торговое название: Лефлоркс

Международное непатентованное название: Левофлоксацин (Levofloxacin)

Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание:

«Лефлоркс» с дозировкой **500 мг**: таблетки красно-коричневого цвета, продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне.

«Лефлоркс» с дозировкой **750 мг**: таблетки желтого цвета, продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах.

Риска предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

Состав

Действующее вещество: 500 мг или 750 мг левофлоксацина (в виде левофлоксацина гемигидрата).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, тальк очищенный, повидон К-30, магния стеарат; *оболочка Опадрай II красный 85F250029 для дозировки 500 мг:* поливиниловый спирт частично гидролизованный, макрогол 3350, железа оксид красный (Е 172), тальк, титана диоксид (Е171); *оболочка Аквариус Префферед для дозировки 750 мг:* гидроксипропилметилцеллюлоза, коповидон, полидекстроза, полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е171), среднецепочечные триглицериды, хинолиновый желтый (Е104) алюминиевый лак, апельсиновый желтый (Е110) алюминиевый лак.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Антибактериальные средства, производные хинолона. Фторхинолоны. Код АТС: J01MA12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Активный компонент лекарственного средства «Лефлоркс» - левофлоксацин является синтетическим антибиотиком широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Ингибирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах чувствительных микроорганизмов.

Антибактериальный спектр левофлоксацина

Левифлоксацин обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Фторхинолоны, включая левифлоксацин, отличаются по химической структуре и способу действия от аминогликозидов, макролидов, бета-лактамов антибиотиков, включая пенициллин. Фторхинолоны активны в отношении бактерий, резистентных к этим антибактериальным средствам. Резистентность левифлоксацина при спонтанной мутации *in vitro* случается редко (уровень 10^{-9} до 10^{-10}). Наблюдается перекрестная резистентность между левифлоксацином и другими фторхинолонами. Из-за разного механизма действия, как правило, не наблюдается перекрестной резистентности между левифлоксацином и антибактериальными средствами других классов.

Соотношение ФК/ФД

Бактерицидная активность левифлоксацина зависит от соотношения между максимальной концентрацией в сыворотке (C_{max}) и минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) или отношения площади под кривой (AUC) к МИК.

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

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метициллин-чувствительные, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* группы C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаэробные микроорганизмы: *Peptostreptococcus*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamidia psittaci*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* метициллин-резистентные. *Coagulase negative Staphylococcus spp.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*.

Устойчивые микроорганизмы:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecium*.

Фармакокинетика

Абсорбция: после перорального приема левифлоксацин быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта: C_{max} достигается в течение 1-2 часов, абсолютная биодоступность составляет 99-100%. Прием пищи мало влияет на всасывание левифлоксацина.

Распределение: после приема разовой или многократной дозы количество всосавшегося левифлоксацина прямо пропорционально принятой дозе. Равновесная концентрация в плазме достигается через 48 часов и не зависит от приема пищи.

Фармакокинетические профили перорального и внутривенного введения левифлоксацина одинаковы и сравнимы по степени воздействия (AUC). Поэтому пероральный и парентеральный пути введения взаимозаменяемы. Средний объем распределения левифлоксацина варьируется от 74 до 112 л. Это указывает на широкое распределение препарата в тканях организма. Концентрация в тканях легких явно превышает концентрацию в плазме. Связывание с белками плазмы 30-40%. Левифлоксацин проникает в слизистую оболочку бронхов, альвеолярные макрофаги, ткань легкого, кожу, ткань предстательной железы и мочу. Проникновение левифлоксацина в спинномозговую жидкость плохое.

Метаболизм: в организме левофлоксацин биотрансформируется в очень малой степени (<5% дозы, метаболитами являются дезметил-левофлоксацин и N-оксид-левофлоксацин) и выводится в неизменном виде с мочой.

Выведение: средний период полувыведения левофлоксацина варьируется от 6 до 8 часов после приема разовой и многократных доз при пероральном и внутривенном введении. После перорального приема около 87% принятой дозы выводится в неизменном виде с мочой в течение 48 часов. Менее 5% принятой дозы выводится в виде метаболитов дезметил- и N-оксид-левофлоксацин. Эти метаболиты обладают небольшой фармакологической активностью.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушениями функций печени не проводились. Из-за ограниченности метаболизма левофлоксацина печеночная недостаточность не влияет на фармакокинетику левофлоксацина.

Пациенты с нарушением почечной функции

Нарушение почечной функции влияет на фармакокинетику левофлоксацина. При снижении почечной функции выведение почками и клиренс снижаются, период полувыведения увеличивается, как это следует из таблицы 1:

Табл. 1.

Cl _{cr} (мл/мин)	<20	20-49	50-80
Cl _R (мл/мин)	13	26	57
T _{1/2} (ч)	35	27	9

Пациенты пожилого возраста

Существенных различий в кинетике левофлоксацина между молодыми и пожилыми пациентами нет, за исключением различий в клиренсе креатинина.

Гендерные различия не оказывают существенного влияния на фармакокинетику левофлоксацина у мужчин и женщин.

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

Левофлоксацин не оказывал влияния на фертильность и репродуктивную функцию у крыс, единственным воздействием на плод было замедленное созревание, вызванное токсическим действием на материнский организм.

Левофлоксацин не вызывал мутации генов в клетках бактерий или млекопитающих, но индуцировал хромосомные аберрации в клетках легких китайского хомячка *in vitro*. Эти эффекты могут быть связаны с ингибированием топоизомеразы II. Тесты *in vivo* (микроядра, сестринский хроматидный обмен, внеплановый синтез ДНК, определение доминантных летальных мутаций) не выявили генотоксичности.

Исследования на мышах показали, что левофлоксацин обладает фототоксической активностью только в очень высоких дозах. Левофлоксацин не показал какого-либо генотоксичного потенциала в анализе фотомутагенности, и он уменьшил развитие опухоли в исследовании фотоканцерогенеза.

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

Показания к применению

- острый бактериальный синусит;
- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит;
- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Для лечения вышеупомянутых инфекций применение левофлоксацина показано в качестве альтернативной терапии при отсутствии или неэффективности других антибактериальных средств, которые стандартно рекомендуются для первоначального лечения этих инфекций.

- острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей;

- хронический бактериальный простатит;

- легочная форма сибирской язвы: постконтактная профилактика и для радикального лечения.

Лефлоркс может применяться для завершения лечения у пациентов, которым была начата терапия инъекционной формой левофлорксацина с положительной динамикой. Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных лекарственных средств.

Способ применения и дозы

Дозы у взрослых пациентов с нормальной функцией почек

Таблетки Лефлоркс принимаются 1 или 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, без дробления, запивая большим количеством воды. Таблетки с дозировкой 500 и 750 мг могут быть поделены по риске для удобства проглатывания. Доза и длительность лечения зависит от показаний, тяжести инфекции, предполагаемого возбудителя. Рекомендуется продолжать лечение на протяжении, как минимум, 48–72 ч после нормализации температуры тела или подтвержденной результатами микробиологических тестов элиминации возбудителя инфекции.

Таблетки Лефлоркс следует принимать за два часа до или через два часа после приема лекарственных средств, содержащих соли железа, цинка, антацидов, содержащих магний или алюминий, или диданозина (препаратов, в состав которых входят буферные средства с алюминием или магнием) и сукральфата, так как при одновременном приеме может происходить снижение их абсорбции.

Следует поддерживать адекватную гидратацию пациентов, получающих левофлорксацин, чтобы предотвратить образование высококонцентрированной мочи. Во время применения хинолонов были зарегистрированы кристаллурия и цилиндрурия (см. разделы «Меры предосторожности», «Побочное действие»).

Табл. 2. Дозы у взрослых пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин)

Тип инфекции	Дозирование	Длительность лечения (в соответствии со степенью тяжести)
Острый бактериальный синусит	500 мг 1 раз в день 750 мг 1 раз в день	10 – 14 дней 5 дней
Обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит	500 мг 1 раз в день	7 – 10 дней
Внебольничная пневмония	500 мг 1 – 2 раза в день 750 мг 1 раз в день	7 – 14 дней* 5 дней**
Острый пиелонефрит ^A	500 мг 1 раз в день 750 мг 1 раз в день	7–10 дней 5 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей ^B	500 мг 1 раз в день 750 мг 1 раз в день	7 – 14 дней 5 дней
Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в день	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг 1 – 2 раза в день 750 мг 1 раз в день	7–14 дней 7–14 дней
Легочная форма сибирской язвы	500 мг 1 раз в день	8 недель

* - продолжительность 7-14 дней рекомендуется для лечения внебольничной пневмонии, вызванной метициллин-чувствительными *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные *Streptococcus pneumoniae* [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*.

MDRSP штаммы – это штаммы, устойчивые к двум или более из следующих антибактериальных средств: пенициллин, цефалоспорины 2-го поколения, например, цефуроксим, макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

** - продолжительность 5 дней рекомендуется для лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae* (за исключением лекарственно-устойчивых штаммов [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

A - 5-дневный режим показан для лечения инфекций, вызванных *Escherichia coli*, включая случаи с сопутствующей бактериемией;

B - 5-дневный режим показан для лечения инфекций, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Особые группы пациентов:

Табл. 3. Дозы у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин):

Режим дозирования (в зависимости от тяжести инфекции)			
	500 мг/24 часа	500 мг/12 часов	750 мг/24 часа
Клиренс креатинина	Первая доза 500 мг	Первая доза 500 мг	Первая доза 750 мг
50–20 мл/мин	Затем 250** мг/24 ч	Затем 250** мг/12 ч	Затем 750 мг каждые 48 часов
19–10 мл/мин	Затем 125** мг/24 ч	Затем 125** мг/12 ч	Затем 500 мг каждые 48 часов
<10 мл/мин, (включая гемодиализ и ПАПД) *	Затем 125** мг/24 ч	Затем 125** мг/24 ч	Затем 500 мг каждые 48 часов

* - не требуется дополнительной дозы после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД).

** - таблетки Лефлос 500 и 750 мг не предназначены для деления на части с целью уменьшения дозы, поэтому для обеспечения разовых доз 250 и 125 мг следует принимать препараты, содержащие левофлоксацин в меньшей дозировке, или позволяющие делить таблетки на половинки.

Печеночная недостаточность. Корректировка дозы не требуется, так как левофлоксацин метаболизируется преимущественно почками.

Пожилые пациенты. Корректировка дозы не требуется при нормальной функции почек.

Дети: Лекарственное средство Лефлос противопоказан у детей и подростков.

Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину и другим хинолонам, вспомогательным веществам, входящим в состав данного лекарственного средства;
- поражения сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами;
- эпилепсия;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- беременность и период лактации.

Побочное действие

Как и все лекарственные средства, Лефлос может вызывать побочные эффекты с различной частотой, независимо от того, принимался ли он ранее.

Побочные эффекты представлены по классам систем органов и в соответствии с частотой встречаемости (часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$ случаев); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); частота не известна (частота не может быть оценена по имеющимся данным)).

Инфекции и инвазии: нечасто - грибковые суперинфекции, в частности вызванные *Candida*; развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, эозинофилия; редко – тромбоцитопения, нейтропения; частота не известна - агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - ангиоэдема, гиперчувствительность; частота не известна – анафилактический шок, анафилактоидный шок (см. раздел «Меры предосторожности»).

Эндокринные нарушения: редко - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – анорексия, редко – гипогликемия (особенно у больных сахарным диабетом); частота не известна – гипергликемия, гипогликемическая кома.

Психические нарушения*: часто – бессонница; нечасто – тревога, спутанность сознания, нервозность; редко – психотические расстройства (в т.ч. галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация, аномальные мысли, кошмары, бред, нарушения памяти; частота не известна – психотические реакции с жизнеугрожающим поведением, включая суицидальные мысли или действия (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нарушения со стороны нервной системы*: часто – головная боль, головокружение; нечасто – сонливость, тремор, нарушение вкусовой чувствительности; редко – приступы судорог, парестезия; частота не известна – сенсорная и сенсомоторная периферическая нейропатия (см. раздел «Меры предосторожности»), расстройство обоняния – паросмия (в т.ч. аносмия), дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия, обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Нарушения со стороны органа зрения*: редко – затуманенное зрение, преходящая потеря зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*: нечасто – головокружение; редко – звон в ушах, частота не известна – потеря слуха, ослабление слуха.

Нарушения со стороны сердца: редко – тахикардия, сердцебиение; частота не известна – желудочковая тахикардия с возможной остановкой сердца, желудочковая аритмия и пирует (преимущественно у пациентов с фактором риска удлинения интервала QT), удлинения интервала QT на ЭКГ.

Нарушения со стороны сосудов: часто – флебит (только при внутривенном введении); редко – гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка, частота не известна – бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея, рвота, тошнота; нечасто – боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор; частота не известна – геморрагическая диарея (в редких случаях м. б. признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит), панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто – повышение уровня билирубина в крови; частота не известна – желтуха и поражение печени (включая смертельный исход у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени), гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз; редко – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром); частота не известна – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, фотосенсибилизация, лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

Нарушения со стороны мышечной, кожной и соединительной ткани*: нечасто – суставная и мышечная боль; редко – поражение сухожилий (включая тендинит, например, разрыв ахиллова сухожилия), мышечная слабость (особенно у больных миастенией), частота не известна – рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова), разрыв связки и мышц, артрит.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – повышение уровня креатинина в крови; редко – острая почечная недостаточность (например, вследствие наличия интерстициального нефрита).

Общие нарушения и реакции в месте введения*:

Часто: боль и гиперемия кожи в месте инфузии (относится только к форме для внутривенного введения); нечасто – астения; редко – лихорадка; частота не известна – боль (в т.ч. в области спины, груди и конечностей).

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам:

- экстрапирамидные симптомы и др. расстройства мышечной координации;
- лейкоцитокластический васкулит,
- приступы порфирии у пациентов, страдающих этим заболеванием.

* Зарегистрированы сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека и органы чувств (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»).

Сообщение о нежелательных побочных реакциях

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

Передозировка

Наиболее важные симптомы, которые следует ожидать после острой передозировки, отмечаются со стороны центральной нервной системы: спутанность сознания, головокружение, нарушение сознания, тремор, галлюцинации, судороги, увеличение интервала QT на ЭКГ и желудочно-кишечные реакции, такие как тошнота и эрозия слизистых оболочек.

В случае передозировки проводится симптоматическое лечение. Из-за возможности удлинения интервала QT, следует проводить мониторинг ЭКГ. Для защиты слизистой оболочки желудка могут использоваться антациды. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны для удаления левофлоксацина из организма. Специфического антидота не существует.

Меры предосторожности

Следует избегать применения левофлоксацина у пациентов, в анамнезе которых имеется развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон- или фторхинолон-содержащих лекарственных средств. Лечение таких пациентов левофлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза/риск.

При появлении первых признаков или симптомов каких-либо серьезных неблагоприятных реакций следует сразу прекратить лечение и назначить другую антибактериальную терапию (не содержащую фторхинолоны), для завершения курса антибиотикотерапии.

Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающиеся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, с воздействием на одну или несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. Пациентам следует рекомендовать при появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции, немедленно прекратить прием левофлоксацина и обратиться к врачу.

Рекомендовать пациентам при появлении первых признаков или симптомов каких-либо серьезных побочных реакций (например, отек или боли в области сухожилий, суставные и мышечные боли, жжение, ощущение покалывания, слабость или боль в конечностях, спутанность сознания, судороги, сильная головная боль или галлюцинации) сразу же прекратить лечение и обратиться к врачу.

Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) вероятно обладает корезистентностью к фторхинолонам, в т.ч. левофлоксацину. Поэтому левофлоксацин не рекомендован для лечения известных или предполагаемых инфекций, вызванных MRSA, за исключением случаев, когда результаты лабораторных исследований подтвердили чувствительность микроорганизма к левофлоксацину (и обычно рекомендуемые антибактериальные средства для лечения MRSA-инфекций считаются непригодными).

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

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

Пациенты, предрасположенные к судорогам. Лефлоркс противопоказан пациентам с эпилепсией (как и все остальные препараты класса фторхинолонов). Лечение препаратом следует проводить с особой осторожностью у пациентов, предрасположенных к судорогам в связи с возможностью развития приступа. Судорожная готовность может повышаться и при одновременном применении с фенбуфеном и сходными с ним нестероидными противовоспалительными средствами или теофиллином. При возникновении судорог лечение должно быть прекращено.

Тендинит и разрыв сухожилий. Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения, в случае применения левофлоксацина в суточной дозе 1000 мг. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием левофлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

Периферическая нейропатия. Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приведшей к парестезии, гипестезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости у пациентов, применявших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые применяют левофлоксацин, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развились симптомы нейропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, особенно в руках и ногах, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Серьезные побочные эффекты со стороны кожи. Зарегистрированы случаи тяжелых, опасных для жизни или смертельных побочных эффектов со стороны кожи, включая токсический эпидермальный некролиз (также называемый синдромом Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут повлиять на прогноз лечения левофлоксацином (см. раздел «Побочное действие»). Во время лечения пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах серьезных кожных реакций, а затем тщательно контролироваться. При появлении признаков и симптомов, свидетельствующих о таких реакциях, левофлоксацин следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативную терапию. Если у пациента развилась тяжелая реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайела или DRESS-синдром, лечение левофлоксацином следует отменить и никогда не применять у этого пациента.

Псевдомембранозный колит. О развитии псевдомембранозного колита сообщалось также и при приеме других антибактериальных средств, его тяжесть может варьироваться от легкой до представляющей угрозу для жизни. Поэтому важно поставить правильный диагноз пациенту при наличии диареи после приема антибактериальных средств.

Лечение антибактериальными средствами может изменять флору прямой кишки и привести к избыточному росту клостридий. В исследованиях установлено, что токсин, продуцируемый *Clostridium difficile*, является первичной причиной развития колита, связанного с приемом антибиотиков.

При постановке диагноза псевдомембранозного колита необходимо прекратить лечение Лефлорксом и начать соответствующую терапию. В таких случаях нельзя применять лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника. При умеренных до тяжелых случаях необходимо введение жидкости и электролитов, заменителей белка, антибактериальных средств, эффективных в отношении *Clostridium difficile*.

Больные с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут реагировать на фторхинолоны разрушением эритроцитов (гемолиз). В связи с этим, лечение таких больных левофлоксацином следует проводить с большой осторожностью. Рекомендуется тщательный мониторинг пациента для выявления гемолиза.

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

Пациенты с нарушением функции почек. В связи с тем, что левофлоксацин выводится главным образом с мочой, доза препарата должна быть изменена у пациентов с нарушением функции почек, в частности у пациентов пожилого возраста.

Реакции гиперчувствительности. Левофлоксацин может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности вплоть до фатальных (ангионевротический отек и анафилактический шок), в том числе и после первой дозы. Лечение следует прекратить немедленно и обратиться к врачу.

Дисгликемия. Как и для всех хинолонов, отмечались нарушения уровня глюкозы в крови, включая как случаи гипергликемии, так и гипогликемии, которые чаще встречались у людей пожилого возраста, обычно у пациентов с диабетом, получающих сопутствующую терапию гипогликемическими средствами для орального применения (например, глибенкламид) или инсулином. Для таких пациентов рекомендуется тщательное отслеживание уровня глюкозы крови. Были зарегистрированы случаи гипогликемической комы

Предупреждение реакций фотосенсибилизации. Несмотря на то, что фотосенсибилизация отмечается при применении левофлоксацина очень редко, во избежание ее больным во время лечения и в течение 48 часов после прекращения лечения не рекомендуется подвергаться без особой нужды сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, пребывание на солнце в высокогорной местности или посещение солярия).

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К. При совместном применении левофлоксацина с антагонистами витамина К необходимо следить за свертываемостью крови в связи с увеличением коагуляционных тестов (ПВ/МНО) и повышенным риском кровотечений.

Обострение миастении гравис. Фторхинолоны, в т.ч. левофлоксацин, обладают нейромышечной блокирующей активностью и могут обострять мышечную слабость у пациентов с миастенией.

Тяжелые нежелательные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговый период, в т.ч. летальные исходы и потребность в искусственной вентиляции легких, ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с миастенией гравис.

Лефлоркс не рекомендован пациентам с наличием в анамнезе миастении гравис.

Нарушение зрения. При нарушениях зрения или при возникновении любых влияний на орган зрения следует немедленно проконсультироваться у офтальмолога.

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

Психические реакции. Зарегистрированы случаи психических реакций при применении фторхинолонов и левофлоксацина в их числе. В очень редких случаях отмечены такие реакции как суицидальные мысли и угрожающее жизни поведение (в том числе и после первой дозы). Лечение следует прекратить при первых признаках подобных реакций. Лечение пациентов с психическими расстройствами (в т.ч. в анамнезе) следует проводить с особой осторожностью.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

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

- врожденный синдром удлинения интервала QT
- нарушенный электролитный баланс (например, гипокалиемия, гипомagneмия)
- заболевание сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия)

- одновременное использование лекарственных препаратов, о которых известно, что они удлиняют интервал QT (например, противоаритмические препараты классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Пациенты пожилого возраста и женщины, более чувствительные к препаратам, продлевающим интервал QT.

Аневризма аорты. В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты после применения фторхинолонов, особенно у пожилых пациентов.

У пациентов с аневризмой в анамнезе, либо имеющих аневризму и/или расслоение аорты, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к развитию аневризмы и расслоения аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз), фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии.

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

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

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

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и, следовательно, дать ложноотрицательные результаты в бактериологической диагностике туберкулеза.

Вспомогательные вещества: Хинолиновый желтый (E104), апельсиновый желтый (E110): наличие этих красителей в составе оболочки, покрывающей таблетку, может вызывать аллергические реакции.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Эффекты других лекарственных средств на левофлоксацин при совместном применении:

Соли железа, соли цинка, магний- или алюминий-содержащие антациды, диданозин (только препараты, в состав которых входят буферные компоненты с алюминием и магнием): абсорбция левофлоксацина значительно снижается при сопутствующем приеме. Прием фторхинолонов совместно с мультивитаминными препаратами, содержащими цинк, по-видимому, снижает их абсорбцию. Препараты, содержащие двух- или трехвалентные катионы, например, соли железа, цинка, магний- или алюминий-содержащие антациды, диданозин (только препараты, в состав которых входят буферные компоненты с алюминием и магнием) рекомендуется принимать не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема лекарственного средства Лефлоск.

Кальция карбонат (и другие соли кальция), дигоксин, глибенкламид, ранитидин: согласно исследованиям клинической фармакологии, не изменяют фармакокинетику левофлоксацина в сколь-нибудь значимой степени.

Сукральфат: биодоступность левофлоксацина значительно снижается при совместном применении. Рекомендуется принимать сукральфат через 2 часа после приема таблеток Лефлоск.

Теofilлин; фенбуфен и аналогичные нестероидные противовоспалительные средства: в клинических исследованиях не выявлено фармакокинетических взаимодействий между левофлоксацином и теofilлином. Однако при использовании хинолонов совместно с теofilлином, нестероидными противовоспалительными средствами и другими средствами, снижающими порог эпилептических припадков, может происходить существенное снижение порога эпилептических припадков. Одновременный прием фенбуфена на 13% повышал концентрацию левофлоксацина.

В исследовании фармакодинамических взаимодействий с теофиллином не обнаружено влияния на теофиллин, являющийся маркерным субстратом CYP1A2, указывая на то, что левофлоксацин не ингибирует CYP1A2.

Пробенецид и циметидин: оказывают статистически значимое воздействие на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс снижался под воздействием циметидина (24%) и пробенецида (34%). Это связано с тем, что оба этих препарата способны блокировать секрецию левофлоксацина в почечных канальцах. Однако с учетом доз, использовавшихся в исследовании, маловероятно, что эта статистически значимая кинетическая разница способна обладать клинической значимостью. Следует с осторожностью использовать комбинацию этих препаратов с левофлоксацином, особенно у пациентов с нарушением почечной функции.

Эффекты левофлоксацина на другие лекарственные средства при совместном применении:

Циклоспорин: повышается период полувыведения его на 33%.

Антагонисты витамина К (например, варфарин): повышение результатов коагуляционной пробы (ПТ/МНО) и/или кровотечения, вплоть до тяжелых. Пациентам, получающим антагонисты витамина К, необходим контроль результатов коагуляционной пробы.

Препараты с известным удлинением интервала QT (например, противоаритмические средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики): у пациентов, принимающих эти препараты, с осторожностью использовать комбинацию с Лефлоркс, как и с другими фторхинолонами.

Другие формы взаимодействий

Пища: клинически значимое взаимодействие отсутствует.

Лекарственное средство Лефлоркс может приниматься независимо от приема пищи.

Алкоголь: противопоказан в период лечения Лефлорксом.

Применения Лефлоркс при беременности и в период лактации

Беременность

Имеются ограниченные данные по применению левофлоксацина у беременных. Экспериментальные исследования на животных не выявили прямых или косвенных неблагоприятных последствий в отношении репродуктивной токсичности. Тем не менее, левофлоксацин противопоказан беременным женщинам, потому что исследования с участием людей не проводились, а экспериментальные данные на животных не исключают повреждения вес-несущих суставных хрящей растущего организма.

Лактация

Левофлоксацин противопоказан во время кормления грудью. Информации об экскреции левофлоксацина с грудным молоком человека недостаточно. Однако другие фторхинолоны экскретируются в грудное молоко. Ввиду отсутствия данных о людях и из-за того, что экспериментальные данные указывают на риск повреждения фторхинолонами несущего вес хряща у растущего организма, левофлоксацин не следует применять у кормящих женщин.

Фертильность

Левофлоксацин не влиял на фертильность или репродуктивную функцию у крыс.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Некоторые нежелательные эффекты (например, головокружение, сонливость и нарушение зрения) могут ухудшить реакцию и способность концентрироваться, что может представлять риск при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности лекарственного средства.

Условия отпуска

По рецепту врача.

НД РБ

2197Б-2020

Упаковка

Таблетки с дозировкой 500 мг и 750 мг: по 5 или 7 таблеток в банке полимерной с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия, уплотнительное средство – вата медицинская. По 5 или 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной.

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Одну банку или одну либо две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают во вторичную упаковку из картона коробочного (пачку).

Информация о производителе:

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)

Республика Беларусь, 222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, к. 3

Тел./факс: +375 (17) 373-31-90, тел.: +375 (1770) 6-39-39

E-mail: mail@pharmland.by