

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕФЛОКС, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
ЛЕФЛОКС, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: левофлоксацин.

Каждая таблетка содержит 500 мг или 750 мг левофлоксацина (в виде левофлоксацина гемигидрата).

Вспомогательные вещества наличие, которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

ЛЕФЛОКС, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

красители хинолиновый желтый (E104), апельсиновый желтый (E110).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЛЕФЛОКС 500 мг: таблетки красно-коричневого цвета, продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для упрощения деления таблетки и ее проглатывания, а не деления на равные дозы.

ЛЕФЛОКС 750 мг: таблетки желтого цвета, продолговатой формы, покрытые оболочкой, с риской на обеих сторонах.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для упрощения деления таблетки и ее проглатывания, а не деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

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

Для нижеупомянутых инфекций ЛЕФЛОКС назначают только в том случае, когда считается нецелесообразным использование антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для первоначального лечения данных инфекций:

- острый бактериальный синусит;
- обострение хронической обструктивной болезни легких, включая бронхит;
- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

ЛЕФЛОКС также можно использовать для продолжения курса лечения у пациентов, у которых наблюдалось улучшение во время начального лечения внутривенной формой левофлоксацина.

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

2197 Б-2020



ЛЕФЛОКС, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, принимают внутрь один или два раза в сутки. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

ЛЕФЛОКС также можно использовать для продолжения курса лечения у пациентов, у которых наблюдалось улучшение во время начального лечения внутривенной формой левофлоксацина, учитывая биоэквивалентность парентеральной и пероральной форм, можно использовать одинаковые дозы.

Режим дозирования

Рекомендованы следующие дозы при применении ЛЕФЛОКС:

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

Показание	Суточная доза (в зависимости от тяжести)	Длительность лечения (в зависимости от тяжести)
Острый бактериальный синусит	500 мг 1 раз в сутки 750 мг 1 раз в сутки	10–14 дней 5 дней
Обострение хронической обструктивной болезни легких, включая бронхит	500 мг 1 раз в сутки	7–10 дней
Внебольничная пневмония	500 мг 1–2 раза в сутки 750 мг 1 раз в сутки	7–14 дней 5 дней
Острый пиелонефрит	500 мг 1 раз в сутки 750 мг 1 раз в сутки	7–10 дней 5 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг 1 раз в сутки 750 мг 1 раз в сутки	7–14 дней 5 дней
Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в сутки	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг 1–2 раза в сутки 750 мг 1 раз в сутки	7–14 дней 7–14 дней
Легочная форма сибирской язвы	500 мг 1 раз в сутки	8 недель

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек требуется снижать дозу препарата.

Режим дозирования			
	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 Лефлоркс 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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Лица пожилого возраста

Для пожилых людей нет необходимости в корректировке дозы, за исключением случаев, когда корректировка производится из-за нарушений функции почек (см. раздел 4.4 «Тенденит и разрыв сухожилий» и «Удлинение интервала QT»).

Дети

ЛЕФЛОКС противопоказан для применения у детей и растущих подростков (см. раздел 4.3).

Способ применения

Таблетки препарата ЛЕФЛОКС следует глотать, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Линия разлома (риска) на таблетке предназначена исключительно для упрощения разделения таблетки и ее проглатывания, а не разделения на равные дозы. Таблетки можно принимать во время еды или в промежутках между приемами пищи. Таблетки препарата ЛЕФЛОКС следует принимать как минимум за два часа до или после применения солей железа, солей цинка, магний- или алюминий-содержащих антацидов или диданозина (только лекарственные формы диданозина с алюминий или магний содержащими буферными веществами) и сукральфата, поскольку может снижаться абсорбция препарата (см. раздел 4.5).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к левофлоксацину, другим хинолонам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- эпилепсия;
- поражения сухожилий, связанные с применением фторхинолонов, в анамнезе;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- беременность;
- период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Риск резистентности

Метициллин-резистентный *S. aureus* вероятно обладает корезистентностью к фторхинолонам, в том числе 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).

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

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

2197 Б - 2020

Легочная форма сибирской язвы

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

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

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

Тендинит и разрыв сухожилий

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

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

Миоклонус

Сообщалось о случаях миоклонуса у пациентов, получавших левофлоксацин (см. раздел 4.8).

Риск развития миоклонуса повышается у пожилых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек, если доза левофлоксацина не скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина. При появлении первых признаков миоклонуса, левофлоксацин следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение.

Заболевание, ассоциированное с *Clostridium difficile*

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациенты с предрасположенностью к судорогам

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

Больные с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Реакции гиперчувствительности

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

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Во время применения левофлоксацина сообщалось о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций (ТКНР), включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН – также известный как синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могли быть опасными для жизни или смертельными (см. раздел 4.8). При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под тщательным наблюдением. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, прием левофлоксацина следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. У пациентов с развившейся серьезной нежелательной реакцией на левофлоксацин, такой как ССД, ТЭН или DRESS, возобновлять лечение данным препаратом нельзя.

Дисгликемия

Как и для всех хинолонов, отмечались нарушения уровня глюкозы в крови, включая как случаи гипергликемии, так и гипогликемии, которые чаще отмечались у пожилых людей и обычно у пациентов с диабетом, получающих сопутствующую терапию гипогликемическими средствами для орального применения (например, глибенкламид) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. Для таких пациентов рекомендуется тщательное отслеживание уровня глюкозы крови (см. раздел 4.8).

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

Профилактика фотосенсибилизации

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

Пациенты, принимающие антагонисты витамина К

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

Психотические реакции

Зарегистрированы случаи психотических реакций при применении хинолонов, включая левофлоксацин. В очень редких случаях отмечены такие реакции как суицидальные мысли и угрожающее жизни поведение (в том числе и после первой дозы) (см. раздел 4.8). Если у пациента развиваются такие реакции, при первых признаках или симптомах этих реакций прием левофлоксацина следует немедленно прекратить, а пациенту следует обратиться к своему лечащему врачу. Следует рассмотреть альтернативную терапию антибиотиками нефторхинолонового ряда и принять соответствующие меры. Следует проявлять осторожность, если левофлоксацин должен применяться у пациентов, имеющих психические заболевания, в том числе в анамнезе.

Удлинение интервала QT

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

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

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

Периферическая нейропатия

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

Печеночная недостаточность

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

Обострение *myasthenia gravis*

Фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, обладают нейромышечной блокирующей активностью и могут обострять мышечную слабость у пациентов с *myasthenia gravis*. Тяжелые нежелательные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговый период, в том числе смертельные исходы и потребность в искусственной вентиляции легких,

ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с *myasthenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендован у пациентов с наличием в анамнезе *myasthenia gravis*.

Нарушения зрения

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

Суперинфекция

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

Влияние на результаты лабораторных и диагностических исследований

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

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

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, регургитация/недостаточность сердечного клапана

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

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

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

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

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине, пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу в отделение скорой медицинской помощи. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Заболевание крови

2197 Б-2020

Во время лечения левофлоксацином может развиваться недостаточность костного мозга, включая лейкопению, нейтропению, панцитопению, гемолитическую анемию, тромбоцитопению, апластическую анемию или агранулоцитоз (см. раздел 4.8). При подозрении на любое из данных состояний, необходимо контролировать показатели крови. В случае отклонений от нормы, следует рассмотреть возможность прекращения лечения левофлоксацином.

Вспомогательные вещества

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

В состав оболочки таблеток препарата ЛЕФЛОКС с дозировкой 750 мг входят красители хинолиновый желтый (E104) и апельсиновый желтый (E110), которые могут вызвать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эффекты других лекарственных препаратов на ЛЕФЛОКС

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

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

Сукральфат

Биодоступность левофлоксацина значительно снижается при приеме их совместно с сукральфатом. Если пациентам необходимо использовать сукральфат и ЛЕФЛОКС, рекомендуется принимать сукральфат через 2 часа после приема таблеток ЛЕФЛОКС (см. раздел 4.2).

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.

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

Пробенецид и циметидин

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

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

Другая значимая информация

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

Влияние препарата ЛЕФЛОКС на другие лекарственные препараты

Циклоспорин

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

Антагонисты витамина К

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

Препараты с известным удлинением интервала QT

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

Другая значимая информация

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

Другие формы взаимодействий

Пища

Клинически значимое взаимодействие с пищей отсутствует. Таблетки препарата ЛЕФЛОКС можно принимать независимо от приема пищи.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеется ограниченное количество данных о применении левофлоксацина у беременных. Исследования на животных не указывают на прямую или косвенную репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Однако при отсутствии данных на людях и при наличии экспериментальных данных, свидетельствующих о существовании опасности повреждения хрящей растущего организма вследствие воздействия фторхинолонов, левофлоксацин не следует применять у беременных (см. раздел 4.3 и 5.3).

Кормление грудью

ЛЕФЛОКС противопоказан кормящим женщинам. Существует недостаточно информации о выведении левофлоксацина в грудное молоко. Однако другие фторхинолоны попадают в грудное молоко. При отсутствии данных у людей и в связи с тем, что экспериментальные данные свидетельствуют об опасности повреждения хрящей растущего организма фторхинолонами, левофлоксацин не следует применять у кормящих женщин (см. раздел 4.3 и 5.3).

Фертильность

Левофлоксацин не вызывал нарушений фертильности или репродуктивной функции у крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

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

4.8. Нежелательные реакции

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

Нежелательные реакции перечислены по классам систем органов и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Нечасто: грибковые инфекции, включая кандидоз, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: увеличение числа эозинофилов, уменьшение числа лейкоцитов.

Редко: нейтропения; тромбоцитопения.

Частота неизвестна: недостаточность костного мозга, включая апластическую анемию, панцитопению, агранулоцитоз, гемолитическую анемию.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: анафилактический шок, анафилактоидный шок (см. раздел 4.4), анафилактические и анафилактоидные реакции иногда могут возникать даже после первого приема.

Эндокринные нарушения

Редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: анорексия.

Редко: гипогликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом), гипогликемическая кома (см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: гипергликемия (см. раздел 4.4).

*Психические нарушения**

Часто: бессонница.

Нечасто: чувство тревоги, спутанность сознания, нервозность.

Редко: психические нарушения (с галлюцинациями, паранойя), депрессия, возбуждение, необычные сновидения, ночные кошмары, делирий.

Частота неизвестна: нарушения психики и поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и попытки суицида (см. раздел 4.4), мания.

*Нарушения со стороны нервной системы**

Часто: головная боль, легкое головокружение.

Нечасто: сонливость, тремор, дисгевзия.

Редко: парестезия, судороги (см. разделы 4.3 и 4.4), нарушение памяти.

Частота неизвестна: сенсорная или сенсомоторная периферическая нейропатия (см. раздел 4.4), изменение восприятия обонятельных ощущений, включая потерю обоняния, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия, синкопе, идиопатическая внутричерепная гипертензия, миоклонус.

*Нарушения со стороны органа зрения**

Редко: нарушения зрения, такие как затуманенное зрение (см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: преходящая потеря зрения (см. раздел 4.4), увеит.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта**

Нечасто: вертиго.

Редко: тиннитус.

Частота неизвестна: потеря слуха, нарушения слуха.

*Нарушения со стороны сердца***

Редко: тахикардия, palpitation.

Частота неизвестна: желудочковая тахикардия, которая может приводить к остановке сердца, желудочковая аритмия и «torsade de pointes» (сообщалось преимущественно у пациентов с фактором риска к удлинению интервала QT), удлинение интервала QT (см. разделы 4.4 и 4.9).

*Нарушения со стороны сосудов***

Часто: применимо только к парентеральной форме – флебит.

Редко: снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Частота неизвестна: бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, рвота, тошнота.

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

Частота неизвестна: диарея с примесью крови, которая в очень редких случаях может являться признаком воспаления кишечника и даже псевдомембранозного колита (см. раздел 4.4), панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности ферментов печени (например, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, ГГТ).

Нечасто: повышение уровня билирубина в крови.

Частота неизвестна: желтуха и тяжелые повреждения печени, в том числе смертельные случаи острой печеночной недостаточности, особенно у пациентов с имеющимися тяжелыми заболеваниями (см. раздел 4.4), гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница, избыточное потоотделение.

Редко: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел 4.4), фиксированная эритема.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (см. раздел 4.4), лейкоцитокластический васкулит, стоматит, гиперпигментация кожи.

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

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани**

Нечасто: суставные и мышечные боли.

Редко: поражения сухожилий (см. разделы 4.3 и 4.4), включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может иметь особое значение у пациентов, страдающих миастенией гравис (см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: поражения мышц (рабдомиолиз), разрыв сухожилий (например, ахиллова сухожилия) (см. разделы 4.3 и 4.4), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: повышение концентрации креатинина в крови.

Редко: острая почечная недостаточность (например, в случаях интерстициального нефрита).

*Общие нарушения и реакции в месте введения**

Часто: применимо только к парентеральной форме – реакция в месте введения (боль, покраснение).

Нечасто: астения.

Редко: повышение температуры тела.

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

Другие возможные нежелательные реакции, относящиеся ко всем фторхинолонам

– приступы порфирии у больных, уже страдающих этим заболеванием.

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

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

В пострегистрационном периоде наблюдались эффекты со стороны центральной нервной системы, включая спутанность сознания, судороги, миоклонус, галлюцинации и тремор.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA12.

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

Механизм действия

Как и другие противомикробные средства фторхинолонового класса, левифлоксацин воздействует на комплекс ДНК–ДНК-гиразы и топоизомеразы IV.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

Механизм резистентности

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

Отмечается перекрестная резистентность между левифлоксацином и другими фторхинолонами. Однако вследствие механизма действия перекрестная резистентность между левифлоксацином и другими классами антибактериальных средств как правило отсутствует.

Пограничные значения

Рекомендуемые Европейским комитетом испытаний чувствительности антимикробных препаратов (EUCAST) пограничные значения МПК для левифлоксацина, позволяющие разделить чувствительные микроорганизмы от чувствительных к повышенному воздействию и чувствительных к повышенному воздействию от резистентных микроорганизмов, представлены в таблице ниже для проведения исследований МПК (мг/л). Клинические пороговые значения МПК согласно EUCAST для левифлоксацина (версия 10.0 от 01.01.2020 г.):

Патогенный микроорганизм	Чувствительные штаммы	Резистентные штаммы
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> Коагулазоотрицательные стафилококки	$\leq 0,001$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤ 4 мг/л	> 4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001$ мг/л	> 2 мг/л
<i>Streptococcus</i> групп A, B, C и G	$\leq 0,001$ мг/л	> 2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ мг/л	$> 0,125$ мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola</i> и <i>urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
<i>Aeromonas</i> spp.	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
Пограничные значения ФК/ФД (не связанные с определенным штаммом)	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л

¹ Только неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

² О чувствительности можно судить по чувствительности к ципрофлоксацину.

Распространенность резистентности среди представителей конкретного вида может различаться в зависимости от географического региона и сезона, а потому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых

инфекций. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что пригодность использования препарата вызывает вопросы хотя бы в некоторых случаях, рекомендуется обратиться за консультацией в экспертный орган.

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метициллин-чувствительный, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* групп С 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*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* метициллин-резистентные*, коагулаза-отрицательные *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*.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 1–2 часа. Абсолютная биодоступность: 99–100%.

Прием пищи оказывает небольшой эффект на всасывание левофлоксацина.

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

Распределение

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

Проникновение в ткани и жидкости организма

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

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

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

Линейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Cl_{cr} (мл/мин)	<20	20–49	50–80
Cl_r (мл/мин)	13	26	57
$t_{1/2}$ (час)	35	27	9

Лица пожилого возраста

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

Различия между представителями разного пола

Раздельный анализ, проведенный среди мужчин и женщин, показал малые или несущественные различия в фармакокинетике левофлоксацина между представителями разного пола. Доказательств того, что эти различия имеют клиническое значение, нет.

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Тальк очищенный
Повидон К-30
Магния стеарат
Оболочка Опадрай II красный 85F250029 (дозировка 500 мг):
Поливиниловый спирт частично гидролизированный
Макрогол 3350
Железа оксид красный (E172)
Тальк
Титана диоксид (E171)
Оболочка Аквариус Префферед HSP BPP 114023 (дозировка 750 мг):
Гипромеллоза 2910
Коповидон
Полидекстроза
Пропиленгликоль 3350
Титана диоксид (E171)
Среднецепочечные триглицериды
Хинолиновый желтый (E104) алюминиевый лак
Апельсиновый желтый (E110) алюминиевый лак

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от света при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 или 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной.

Одну или две контурные ячейковые упаковки по 5 таблеток и одну контурную ячейковую упаковку по 7 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают во вторичную упаковку из картона коробочного.

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

Нет особых требований к утилизации.

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

Порядок отпуска: по рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)
Республика Беларусь, 222603, Минская область, р-н. Несвижский, г. Несвиж, ул. Ленинская, д. 124, ком. 3

2197 Б-2020



За любой информацией о лекарственном препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к держателю регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛЕФЛОКС, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой – 22/05/2246

ЛЕФЛОКС, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой – 22/05/2487

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

ЛЕФЛОКС, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой – 12.09.2019 г.

ЛЕФЛОКС, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой – 09.10.2020 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by.