

НД РБ

7459 - 2019



ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалиста) по медицинскому применению препарата

Название

ЛЕБЕЛ® 500 мг, 750 мг, таблетки, покрытые оболочкой
Международное непатентованное наименование: Левофлоксацин

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

активное вещество: левофлоксацин гемигидрат, эквивалент 500 мг или 750 мг левофлоксацина;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая РН 102, гидроксипропилметилцеллюлоза (Фармакоут 603 W), кросповидон (Kollidon Cl), натрия стеарилфумарат, пленочная оболочка: Опадрай Y1 7000 белый.

Состав материала пленочной оболочки №8 (Опадрай Y1 7000 белый): гипромеллоза (HPMC 5 cP-метоцел E5-LV), титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль (PEG 400).

Описание: Белые или почти белые продолговатые таблетки, 500 мг, с закругленными концами, покрытые оболочкой, с риской с одной стороны. Таблетку можно разделить на равные половины.

Белые или почти белые продолговатые таблетки, 750 мг, с закругленными концами, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Антибактериальные средства, производные хинолона. Фторхинолоны. **Код АТХ:** J01MA12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левофлоксацин – синтетический антибактериальный препарат класса фторхинолонов, который является S (-) энантиомером рацемического действующего вещества офлоксацина.

Механизм действия

Как и другие противомикробные препараты фторхинолонового класса, левофлоксацин воздействует на комплекс ДНК-ДНК-гиразы и топоизомеразы IV.

Связь между ФК и ФД

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

Механизм резистентности

Резистентность к левофлоксацину развивается за счет поэтапной мутации места-мишени в обоих топоизомеразах типа II, ДНК-гиразе и топоизомеразе IV. Другие механизмы резистентности, такие как изменение проницаемости клеточной стенки (распространенные у *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюкс из клетки, также могут влиять на восприимчивость к левофлоксацину.

Отмечается перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Однако вследствие механизма действия перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими классами противомикробных препаратов как правило отсутствует.

Пограничные значения

Рекомендованные EUCAST (Европейский комитет по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам) пограничные значения МПК для левофлоксацина, которые разделяют организмы на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные представлены в таблице ниже.

7459 - 2019

Клинические пограничные значения МПК EUCAST для левофлоксацина (версия 2.0, 2012-01-01):

Патоген	Чувствительный	Резистентный
Энтеробактерии	≤1 мг/мл	>2 мг/мл
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 мг/мл	>2 мг/мл
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 мг/мл	>2 мг/мл
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 мг/мл	>2 мг/мл
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 мг/мл	>2 мг/мл
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 мг/мл	>2 мг/мл
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 мг/мл	>1 мг/мл
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 мг/мл	>1 мг/мл
Неспецифические пограничные значения ⁴	≤1 мг/мл	>2 мг/мл

1. Пограничные значения для левофлоксацина соответствуют лечению высокими дозами.
2. Может развиваться резистентность к низким уровням фторхинолонов (МПК для ципрофлоксацина 0,12-0,5 мг/мл), однако не имеется данных, подтверждающих клиническую значимость этой резистентности при лечении инфекций дыхательных путей *H. Influenzae*.
3. Штаммы со значениями МПК выше указанных пограничных значений резистентности очень редки или пока не отмечались. Идентификацию и испытания на чувствительность к противомикробным препаратам для подобных изолятов следует повторить и в случае подтверждения результатов выслать изолят в контрольную лабораторию. Изоляты с подтвержденными МПК выше указанных пограничных значений резистентности должны сообщаться как резистентные, до тех пор, пока для таких штаммов не будут получены данные по клинической реакции.
4. Пограничные значения относятся к пероральной дозе 500 мг 1-2 раза и внутривенной дозе 500 мг 1-2 раза.

Распространенность резистентности среди конкретного вида может различаться в зависимости от географического региона и со временем, и поэтому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случаях, когда резистентность настолько распространена, что пригодность применения 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-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: *Chlamydophila pneumonia*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumonia*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*

Микроорганизмы, которые могут приобретать устойчивость

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

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

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*

Устойчивые микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecium*

7459 - 2019

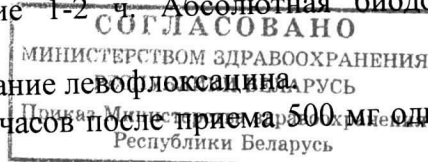
*Метициллин-резистентные *S. aureus* с большой вероятностью могут обладать резистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин.

Фармакокинетика

Абсорбция

При приеме внутрь левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 1-2 ч. Абсолютная биодоступность составляет около 99-100%.

Прием пищи оказывает небольшой эффект на всасывание левофлоксацина. Стационарные состояния достигаются в течение 48 часов после приема 500 мг один или два раза в день.



Распределение

Около 30 - 40% левофлоксацина вступает в связь с белками сыворотки.

Средний объем распределения левофлоксацина составляет приблизительно 100 л после однократных и повторных доз по 500 мг, что указывает на широкое распространение в тканях организма.

Проникновение в ткани и жидкости организма

Левофлоксацин проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиального слоя, альвеолярные макрофаги, ткани легких, кожу (содержимое волдырей), ткани предстательной железы и мочу. Однако левофлоксацин плохо проникает в цереброспинальную жидкость.

Метаболизм

Левофлоксацин метаболизируется в очень незначительной степени, метаболитами являются дезметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина. Эти метаболиты составляют менее 5% дозы и выводятся с мочой. Левофлоксацин стереохимически стабилен и не подвергается хиральной инверсии.

Выведение

После перорального и внутривенного введения левофлоксацин выводится из плазмы относительно медленно ($t_{1/2}$: 6-8 ч). Выведение осуществляется преимущественно почками (> 85% от введенной дозы).

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

Не существует серьезных различий в фармакокинетике левофлоксацина после внутривенного и перорального введения, что свидетельствует о взаимозаменяемости перорального и внутривенного введения.

Линейность

Фармакокинетика левофлоксацина носит линейный характер в диапазоне от 50 до 1000 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Cl_{cr} (мл/мин)	< 20	20-40	50-80
Cl_R (мл/мин)	13	26	57
$t_{1/2}$ (час)	35	27	9

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились. Из-за ограниченной степени метаболизма левофлоксацина не ожидается влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику левофлоксацина.

Пациенты пожилого возраста

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

Различия между представителями разного пола

7459 - 2019

Раздельный анализ, проведенный среди мужчин и женщин, показал небольшие и несущественные гендерные различия в фармакокинетике левофлоксацина. Нет никаких доказательств того, что эти гендерные различия имеют клиническое значение.

Показания к применению

Лебел[®] показан у взрослых для лечения следующих инфекций:

- Острый бактериальный синусит
- Обострение хронического бронхита
- Внебольничная пневмония
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
- Неосложненный острый цистит

Для лечения вышеупомянутых инфекций левофлоксацин следует использовать только тогда, когда считается нецелесообразным использовать антибактериальные средства, которые обычно рекомендованы для первоначального лечения этих инфекций.

- Острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей
- Хронический бактериальный простатит
- Ингаляционная форма сибирской язвы: пост-контактная профилактика и для радикального лечения.

Лебел[®] также может быть использован для завершения курса терапии у пациентов, которые показали улучшение во время начального лечения с внутривенным левофлоксацином.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Лебел[®] таблетки, покрытые оболочкой, принимают один или два раза в день. Доза зависит от типа и степени тяжести инфекции и восприимчивости предполагаемого болезнетворного микроорганизма.

Лебел[®] таблетки также могут быть использованы для комплексной терапии у пациентов, у которых произошло улучшение на начальной стадии лечения внутривенным левофлоксацином; учитывая биоэквивалентность парентеральной и пероральной форм, может быть использована такая же доза.

Для Лебела[®] рекомендуются следующие дозы:

Дозы для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин)

Показание	Доза (в соответствии со степенью тяжести)	Длительность лечения (в соответствии со степенью тяжести)
Острый бактериальный синусит	500 мг один раз в день	10-14 дней
	750 мг один раз в день	5 дней
Обострение хронического бронхита	500 мг один раз в день	7-10 дней
Внебольничная пневмония	500 мг один или два раза в день*	7-14 дней
	750 мг один раз в день**	5 дней
Острый пиелонефрит	500 мг один раз в день	7-10 дней
Осложненные инфекции мочевых путей	500 мг один раз в день	7-14 дней
Неосложненный острый цистит	250 мг один раз в день	3 дня
Хронический бактериальный простатит	500 мг один раз в день	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг один или два раза в день	7-14 дней
	750 мг один раз в день	
Легочная форма сибирской язвы	500 мг один раз в день	8 недель

* — вызванная метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (включая изоляты с множественной лекарственной устойчивостью [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* или *Mycoplasma pneumoniae*;

** — вызванная *Streptococcus pneumoniae* (за исключением изолятов с множественной лекарственной устойчивостью [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydophila pneumoniae*.

7459 - 2019

Особые группы:

Дозы для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин)

	Режим дозирования		
	250 мг/24 часа	500 мг/24 часа	500 мг/12 часов
Клиренс креатинина	Первая доза: 250 мг	Первая доза: 500 мг	Первая доза: 500 мг
50-20 мл/мин.	Затем 125 мг/24 часа	Затем 250 мг/24 часа	Затем 250 мг/12 часов
19-10 мл/мин.	Затем 125 мг/48 часов	Затем 125 мг/24 часа	Затем 125 мг/12 часов
< 10 мл/мин. (включая гемодиализ и ПАПД)*	Затем 125 мг/48 часов	Затем 125 мг/24 часа	Затем 125 мг/24 часа
* - не требуется дополнительной дозы после гемодиализа, или продолжительного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД)			

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациенты с нарушением функции печени

Корректировка дозы не требуется, так как левофлоксацин не метаболизируется в соответствующей степени в печени и выводится преимущественно почками.

Пожилые пациенты

Корректировка дозы не требуется у пожилых пациентов, кроме тех, у кого нарушена функция почек.

Дети

Лебел® противопоказан у детей и подростков.

Способ применения

Лебел® таблетки должны проглатываться без дробления с достаточным количеством жидкости. Лебел® 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой, могут быть поделены по риске для адаптации дозы. Таблетки можно принимать во время или перед приемом пищи. Лебел® таблетки принимают не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема солей железа, цинка, антацидов магния/алюминия, или диданозина (только соединения диданозина с алюминием или магнием, содержащие буферные вещества) и сукральфата, так как может произойти уменьшение абсорбции.

Пациенты, получающие Лебел® должны соблюдать адекватный питьевой режим, чтобы предотвратить образование высококонцентрированной мочи и развитие кристаллурии и цилиндрурии, которые были зарегистрированы при лечении хинолонами.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к левофлоксацину, другим хинолонам и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата (см. раздел «Состав»).
- Поражения сухожилий при ранее проводившемся лечении фторхинолонами.
- Беременность, период лактации.
- Детский и подростковый возраст (до 18 лет).
- Эпилепсия.

С осторожностью: пожилой возраст, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Побочное действие

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты встречаемости определялись по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Не часто: грибковые инфекции, включающие кандидозную инфекцию, развитие резистентности патогенных микроорганизмов

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Не часто: лейкопения, эозинофилия.

Редко: тромбоцитопения, нейтропения.

Частота неизвестна: панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: ангиоэдема, гиперчувствительность.

Частота неизвестна: анафилактический шок, анафилактоидный шок. Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда возникать даже после первого приема.

Нарушения метаболизма и питания

Не часто: анорексия.

Редко: гипогликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом).

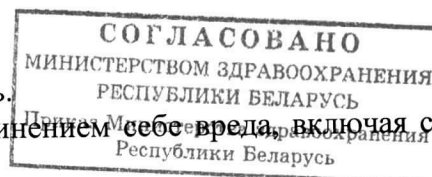
Частота неизвестна: гипергликемия, гипогликемическая кома.

Психические нарушения*

Часто: бессонница.

Не часто: тревога, спутанность сознания, нервозность.

Редко: психические нарушения и поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и попытки суицида.

**Нарушения со стороны нервной системы***

Часто: головная боль, головокружение.

Не часто: сонливость, тремор, дисгевзия.

Редко: судороги, парестезия.

Частота неизвестна: сенсорная или сенсомоторная периферическая невропатия, паросмия, включающая потерю обоняния, дискинезия, экстрапирамидное расстройство, синкопе, идиопатическая внутричерепная гипертензия.

Нарушения со стороны органа зрения*

Редко: нарушение зрения, такое как затуманенное зрение.

Частота неизвестна: временная потеря зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*

Не часто: вертиго.

Редко: звон в ушах.

Частота неизвестна: снижение слуха, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца

Редко: тахикардия, учащенное сердцебиение.

Частота неизвестна: желудочковая тахикардия, которая может приводить к остановке сердца, желудочковая аритмия и желудочковая тахикардия типа «пируэт» (сообщалось преимущественно у пациентов с факторами риска к удлинению интервала QT), удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Не часто: одышка.

Частота неизвестна: бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, рвота, тошнота.

Иногда: 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, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности ферментов печени (АЛТ/АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТП).

Не часто: повышение уровня билирубина в крови.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Не часто: сыпь, зуд, крапивница, избыточное потоотделение.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоморфная эритема, реакции фоточувствительности, аллергический васкулит, стоматит.

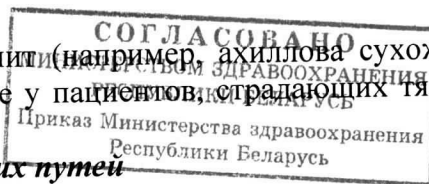
7459 - 2019

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*

Не часто: суставные и мышечные боли.

Редко: поражения сухожилий, включая тендиниты (например, ахиллово сухожилие), мышечная слабость, которая может иметь особое значение у пациентов, страдающих тяжелой миастенией гравис.



Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Не часто: повышение концентрации креатинина в крови.

Редко: острая почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения*

Не часто: астения.

Редко: повышение температуры тела.

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

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам:

- приступы порфирии у больных, уже страдающих этим заболеванием.

*Были получены 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.

Сообщение о 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 сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами

Влияние других лекарственных средств на левофлоксацин

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

Абсорбция левофлоксацина значительно снижается при сопутствующем приеме с таблетками Лебел® солей железа, магний- или алюминийсодержащих антацидов, диданозина (только препараты с диданозином, содержащие в качестве буферных веществ алюминий или магний). Прием фторхинолонов совместно с мультивитаминами, содержащими цинк, по-видимому, снижает их абсорбцию при пероральном приеме. Препараты, содержащие двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли железа, соли цинка или антациды, содержащие магний или алюминий, или диданозин (только препараты с диданозином, содержащие в качестве буферных веществ алюминий или магний) рекомендуется принимать не менее чем за 2 часа до или после приема таблеток Лебел®. Соли кальция оказывают минимальное влияние на пероральную абсорбцию левофлоксацина.

Сукральфат

Биодоступность таблеток Лебел® значительно снижается при приеме их совместно с сукральфатом. Если пациентам необходимо принимать сукральфат и Лебел®, рекомендуется принимать сукральфат через 2 часа после приема таблеток Лебел®.

Теофиллин, фенбуфен или аналогичные нестероидные противовоспалительные препараты

Фармакокинетические взаимодействия левофлоксацина с теофиллином в клиническом исследовании не обнаружены. Однако при применении хинолонов совместно с теофиллином, нестероидными противовоспалительными препаратами или другими средствами, снижающими

7459 - 2019

порог эпилептических приступов, может наблюдаться существенное снижение порога эпилептических приступов.

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

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин оказывали статистически значимое влияние на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижался под воздействием циметидина (24%) и пробенецида (34%). Это связано с тем, что оба 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 соблюдать осторожность при одновременном назначении левофлоксацина с препаратами, влияющими на канальцевую почечную секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Другая значимая информация

Исследования фармакологических свойств при клиническом применении показали, что фармакокинетика левофлоксацина не была затронута в какой-либо клинически значимой степени при применении левофлоксацина совместно со следующими лекарственными препаратами: кальция карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Влияние левофлоксацина на другие лекарственные средства

Циклоспорин

Период полувыведения циклоспорина повышается на 33% при одновременном назначении с левофлоксацином.

Антагонисты витамина К

У пациентов, получавших левофлоксацин в комбинации с антагонистом витамина К (например, варфарином), отмечалось повышение результатов коагуляционной пробы (ПТ/МНО) и/или кровотечения вплоть до тяжелых. В связи с этим у пациентов, получающих антагонисты витамина К, необходимо контролировать результаты коагуляционной пробы.

Препараты с известным удлинением интервала QT

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих препараты с известным удлинением интервала QT (например, противоаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Другая значимая информация

В исследовании фармакокинетического взаимодействия левофлоксацин не оказывал влияния на фармакокинетику теофиллина (который является маркерным субстратом CYP1A2), что указывает на то, что левофлоксацин не является ингибитором CYP1A2.

Другие виды взаимодействий

Пища

Клинически значимое взаимодействие с пищей отсутствует. Таким образом, таблетки Лебел® могут приниматься независимо от приема пищи.

Влияние на лабораторные исследования

У пациентов, получавших левофлоксацин, определение опиатов в моче может давать ложноположительные результаты. Может оказаться необходимым подтвердить положительные результаты анализа более специфичным методом.

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

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.

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 различные, иногда 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. При появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции, следует немедленно прекратить прием левофлоксацина и рекомендовать пациенту обратиться к врачу.

Тендинит и разрыв сухожилия

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. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами, в случае приема левофлоксацина в суточной дозе 1000 мг. 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 невропатия

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 невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

Побочные реакции со стороны центральной нервной системы при лечении фторхинолонами, в том числе левофлоксацином, ассоциировались с повышенным риском судорог, повышенным внутричерепным давлением (включая псевдоопухоль головного мозга), тремором и головокружением. Как и в случае с другими фторхинолонами, левофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с известным или подозреваемым расстройством центральной нервной системы (ЦНС), которое может предрасполагать их к судорогам или снизить порог судорожной готовности (например, тяжелый церебральный атеросклероз) или при наличии других факторов риска, которые могут предрасполагать к судорогам или снизить порог судорожной готовности (например, некоторая лекарственная терапия, почечная дисфункция). Если эти реакции возникают у пациентов, получающих левофлоксацин, следует прекратить лечение препаратом Лебел® и принять соответствующие меры.

Психические нарушения

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, были связаны с повышенным риском психических нежелательных побочных реакций, включая: токсические психозы, галлюцинации или паранойю; депрессию или мысли о самоубийстве; тревожность, возбуждение, беспокойство или нервозность; спутанность сознания, бред, дезориентацию или нарушения внимания; бессонницу или ночные кошмары; ухудшение памяти.

Сообщалось о попытках или совершенном самоубийстве, особенно у пациентов с историей депрессии или факторами риска депрессии. Эти реакции могут возникнуть после первой дозы. Если эти реакции возникают у пациентов, получающих левофлоксацин, следует прекратить лечение и принять соответствующие меры.

Метициллин-резистентный *S. aureus* с большой вероятностью обладает корезистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения известных или предполагаемых инфекций MRSA, если лабораторные результаты не подтвердили восприимчивость организма к левофлоксацину (а общепринятые антибактериальные препараты для лечения инфекций MRSA считаются непригодными).

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

Резистентность к фторхинолонам *E. coli*, наиболее распространенного возбудителя инфекций мочевыводящих путей, варьируется по всему Европейскому союзу. Врачам рекомендуется принимать во внимание местную распространенность резистентности *E. coli* к фторхинолонам. Легочная форма сибирской язвы: применение у людей основано на данных чувствительности *Bacillus anthracis* in vitro и на экспериментальных данных, полученных у животных, а также ограниченных данных у людей. Лечащим врачам следует обращаться к национальным и/или международным согласованным документам относительно лечения сибирской язвы.

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 степени тяжести от легкого до угрожающего жизни, самой тяжелой формой которой является псевдомембранозный колит. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых развивается серьезная диарея во время 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.

Пациенты с недостаточностью Гл-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты со скрытыми или явными дефектами активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут быть подвержены гемолитическим реакциям при лечении хинолоновыми противобактериальными препаратами. Поэтому, если левофлоксацин должен использоваться у этих пациентов, следует отслеживать потенциальное возникновение гемолиза.

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку левофлоксацин выводится в основном почками, дозу Лебела® следует корректировать у пациентов с почечной недостаточностью.

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности вплоть до фатальных (например, ангионевротический отек и анафилактический шок), в том числе и после первой дозы. Пациентам следует рекомендовать немедленно прекратить лечение и обратиться к врачу или врачу скорой помощи, который предпримет соответствующие неотложные меры.

Тяжелые буллезные реакции

Были зарегистрированы случаи тяжелых буллезных кожных реакций при применении левофлоксацина, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение, если возникают реакции со стороны кожи и/или слизистых.

Дисгликемия

Как и для всех хинолонов, отмечались нарушения уровня глюкозы в крови, включая гипогликемию и гипергликемию, обычно у пациентов с диабетом, получающих сопутствующую терапию гипогликемическими средствами для перорального применения (например, глибенкламид) или инсулином. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. Для таких пациентов рекомендуется тщательное отслеживание уровня глюкозы крови.

Профилактика фотосенсибилизации

Несмотря на то, что фотосенсибилизация отмечается при применении левофлоксацина очень редко, во избежание ее пациентам не рекомендуется подвергаться без особой нужды сильному солнечному свету или искусственному ультрафиолетовому облучению во время лечения и в

течение 48 часов после прекращения лечения (например, пребывание на солнце в высокогорной местности или посещение солярия).

Печеночная недостаточность

Сообщалось о случаях некроза печени вплоть до угрожающих жизни состояний, в особенности у пациентов с тяжелыми предшествующими заболеваниями, например сепсисом. Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу, если развиваются признаки и симптомы заболевания печени, такие как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или болезненность при пальпации живота.

*Обострение *myasthenia gravis**

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, обладают нейромускулярно-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, были связаны с применением фторхинолонов у пациентов с *myasthenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендован пациентам с наличием в анамнезе *myasthenia gravis*.

Нарушения зрения

При нарушениях зрения или при возникновении любых влияний на орган зрения, следует немедленно обратиться к офтальмологу.

Суперинфекция

Применение левофлоксацина, особенно продолжительное, может привести к чрезмерному росту нечувствительных к нему микроорганизмов. Если суперинфекция развивается во время терапии, следует принять соответствующие меры.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, у пациентов с известными факторами риска для удлинения интервала QT, такими как, например:

- врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- одновременный прием препаратов, о которых известно, что они удлиняют интервал QT (например, противоаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические препараты);
- нарушенный электролитный баланс (например, гипокалиемия, гипомagneмия);
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пациенты пожилого возраста и женщины могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим QT-интервал. Поэтому у этих пациентов следует соблюдать осторожность при применении фторхинолонов, в том числе левофлоксацина.

Развитие аневризмы и расслоения 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.

Фертильность. Беременность и лактация

Беременность

Имеется ограниченное количество данных о применении левофлоксацина у беременных женщин. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные воздействия в отношении репродуктивной токсичности.

7459 - 2019

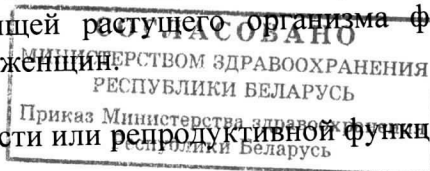
Однако из-за отсутствия данных на людях и при наличии экспериментальных данных, свидетельствующих о существовании опасности повреждения хрящей растущего организма фторхинолонами, левофлоксацин не следует принимать беременным женщинам.

Грудное вскармливание

Лебел® противопоказан кормящим женщинам. Существует недостаточно информации о выведении левофлоксацина в молоко. Однако другие фторхинолоны попадают в материнское молоко. При отсутствии данных на людях и в связи с тем, что экспериментальные данные свидетельствуют об опасности повреждения хрящей растущего организма фторхинолонами, левофлоксацин не следует применять у кормящих женщин.

Фертильность

Левофлоксацин не вызывал ухудшения фертильности или репродуктивной функции у крыс.



Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами
Такие нежелательные эффекты, как головокружение, сонливость, нарушения зрения, могут нарушать способность пациента концентрироваться и реагировать, что может представлять риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, управление автомобилем или работа с механизмами).

Передозировка

Согласно исследованиям токсичности на животных или исследованиям фармакологических свойств при клиническом применении, проводимым супра-терапевтическими дозами, наиболее важными признаками, которые следует ожидать после острой передозировки таблеток Лебел®, являются такие симптомы со стороны центральной нервной системы, как спутанность сознания, головокружение, нарушение сознания и судорожные припадки, удлинение интервала QT, а также желудочно-кишечные реакции, такие как тошнота и эрозия слизистой оболочки. Эффекты со стороны ЦНС, включая спутанное состояние, судороги, галлюцинации и тремор, наблюдались в постмаркетинговом периоде.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение. В связи с риском удлинения интервала QT следует проводить мониторинг ЭКГ. Прием антацидов может быть использован для защиты слизистой оболочки желудка. Гемодиализ, включая перитонеальный диализ и хронический амбулаторный перитонеальный диализ, не эффективен при выведении левофлоксацина из организма. Специфического антидота не существует.

Условия хранения: Хранить при температуре не выше 25°C. Беречь от детей!

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Срок годности: 4 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка: 5 таблеток по 500 мг, покрытых оболочкой, в ячейковую контурную упаковку из ПВХ/ПЭ/ПЭВП/алюминия. 1 или 2 ячейковых контурных упаковок с инструкцией по применению в картонную пачку.

7 таблеток по 500 мг покрытых оболочкой в ячейковую контурную упаковку из ПВХ/ПЭ/ПЭВП/алюминия. 1 ячейковая контурная упаковка с инструкцией по применению в картонную пачку.

5 таблеток по 750 мг, покрытых оболочкой, в ячейковую контурную упаковку из ПВХ/ПЭ/ПЭВП/алюминия. 1 или 2 ячейковых контурных упаковок с инструкцией по применению в картонную пачку.

7 таблеток по 750 мг покрытых оболочкой в ячейковую контурную упаковку из ПВХ/ПЭ/ПЭВП/алюминия. 1 ячейковая контурная упаковка с инструкцией по применению в картонную пачку.

7459 - 2019

Информация о производителе (заявителе)**Владелец лицензии:** Нобел Илач Санайи Ве Тиджарет А.Ш., Стамбул, Турция.**Производитель:** Нобел Илач Санайи Ве Тиджарет А.Ш., Дюздже, Турция.**Уполномоченный представитель на принятие претензий от потребителей:**
представительство АО «Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш.» в РБ, ул. Парниковая, 57А,
220114, г. Минск, тел. 303-15-99.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Республики Беларусь

Страна: Турция, Дюздже, Турция

Республики Беларусь