

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Левофлоксацин – ВЕРТЕКС**

**Регистрационный номер:** ЛСР-001519/08

**Торговое наименование:** Левофлоксацин – ВЕРТЕКС

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** левофлоксацин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 250 мг

*действующее вещество:* левофлоксацин 250 мг (в пересчете на левофлоксацина гемигидрат – 256,23 мг);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 30,83 мг, гипромеллоза – 8,99 мг, кроскармеллоза натрия – 9,30 мг, полисорбат 80 – 1,55 мг, кальция стеарат – 3,10 мг.

*Состав оболочки:* [гипромеллоза – 7,50 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 2,91 мг, тальк – 2,89 мг, титана диоксид – 1,63 мг, краситель железа оксид желтый (железа оксид) – 0,07 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу – 50,0 %, гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) – 19,4 %, тальк – 19,26 %, титана диоксид – 10,87 %, краситель железа оксид желтый (железа оксид) – 0,47 %] – 15,0 мг.

Дозировка 500 мг

*действующее вещество:* левофлоксацин 500 мг (в пересчете на левофлоксацина гемигидрат – 512,46 мг);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 61,66 мг, гипромеллоза – 17,98 мг, кроскармеллоза натрия – 18,60 мг, полисорбат 80 – 3,10 мг, кальция стеарат – 6,20 мг.

*Состав оболочки:* [гипромеллоза – 15,00 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 5,82 мг, тальк – 5,78 мг, титана диоксид – 3,26 мг, краситель железа оксид желтый (железа оксид) – 0,14 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу – 50,0 %, гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) – 19,4 %, тальк – 19,26 %, титана диоксид – 10,87 %, краситель железа оксид желтый (железа оксид) – 0,47 %] – 30,0 мг.

**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро от белого до светло-желтого цвета и оболочка желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробное средство – фторхинолон.

**Код АТХ**

J01MA12

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

Левифлоксацин – синтетическое антибактериальное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов, левовращающий изомер офлоксацина. Левифлоксацин блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий.

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

#### In vitro:

*Чувствительные микроорганизмы (минимальная подавляющая концентрация (МПК)  $\leq 2$  мг/л; зона ингибирования  $\geq 17$  мм)*

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus coagulase-negative methi-S(I)* (коагулазонегативные метициллинчувствительные/умеренно чувствительные штаммы), *Staphylococcus aureus methi-S* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis methi-S* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus* spp. CNS (коагулазонегативные); *Streptococcus* spp. групп С и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* peni I/S/R (пенициллинчувствительные/умеренно чувствительные/резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Viridans streptococci* peni-S/R (пенициллинчувствительные/резистентные штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* ampi-S/R (ампициллинчувствительные/резистентные штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis*  $\beta$ +/ $\beta$ - (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* non PPNG/PPNG (непродуцирующие и продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* могут потребовать комбинированного лечения), *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp.

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

Другие микроорганизмы: *Bartonella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp., *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* spp., *Ureaplasma urealyticum*.

*Умеренно чувствительные микроорганизмы (МПК = 4 мг/л; зона ингибирования 16-14 мм)*

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis methi-R* (метициллинрезистентные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus methi-R* (метициллинрезистентные штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*.

Анаэробные микроорганизмы: *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.

*Устойчивые микроорганизмы (МПК  $\geq 8$  мг/л; зона ингибирования  $\leq 13$  мм)*

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* methi-R (метициллинрезистентные штаммы), *Staphylococcus coagulase-negative* methi-R (коагулазонегативные метициллинрезистентные штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans*.

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium*.

#### *Резистентность*

Резистентность к левофлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутаций генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности, такие как механизм влияния на пенетрационные барьеры микробной клетки (механизм, характерный для *Pseudomonas aeruginosa*) и механизм эффлюкса (активного выведения противомикробного средства из микробной клетки), могут также уменьшать чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину.

В связи с особенностями механизма действия левофлоксацина обычно не наблюдается перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими противомикробными средствами.

*Клиническая эффективность (эффективность в клинических исследованиях при лечении инфекций, вызываемых перечисленными ниже микроорганизмами)*

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

#### **Фармакокинетика**

##### *Абсорбция*

Левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь, прием пищи мало влияет на его абсорбцию. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99-100%. После однократного приема 500 мг левофлоксацина максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается в течение 1-2 ч и составляет  $5,2 \pm 1,2$  мкг/мл. Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левофлоксацина в плазме крови при приеме 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 часов.

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

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

##### *Распределение*

Связь с белками сыворотки крови составляет 30-40%. После однократного и повторного приема 500 мг левофлоксацина объем распределения левофлоксацина составляет, в среднем, 100 л, что указывает на хорошее проникновение левофлоксацина в органы и ткани организма человека.

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

После однократного приема внутрь 500 мг левофлоксацина максимальные концентрации левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и жидкости эпителиальной выстилки достигались в течение 1 ч или 4 ч и составляли 8,3 мкг/г и 10,8 мкг/мл соответственно, с

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

После 5 дней приема внутрь 500 мг левофлоксацина средние концентрации левофлоксацина через 4 ч после последнего приема препарата в жидкости эпителиальной выстилки составляли 9,94 мкг/мл и в альвеолярных макрофагах – 97,9 мкг/мл.

#### *Проникновение в легочную ткань*

Максимальная концентрация в легочной ткани после приема внутрь 500 мг левофлоксацина составляла приблизительно 11,3 мкг/г и достигалась через 4-6 ч после приема препарата с коэффициентами пенетрации 2-5, по сравнению с концентрацией в плазме крови.

#### *Проникновение в альвеолярную жидкость*

После 3-х дней приема 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки максимальные концентрации левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после приема препарата и составляли 4,0 и 6,7 мкг/мл соответственно, с коэффициентом пенетрации 1, по сравнению с концентрацией в плазме крови.

#### *Проникновение в костную ткань*

Левофлоксацин хорошо проникает в кортикальную и губчатую костную ткань, как в проксимальных, так и в дистальных отделах бедренной кости, с коэффициентом пенетрации (костная ткань/плазма крови) 0,1-3. Максимальная концентрация левофлоксацина в губчатой костной ткани проксимального отдела бедренной кости после приема 500 мг препарата внутрь составляла приблизительно 15,1 мкг/г (через 2 ч после приема препарата).

#### *Проникновение в спинномозговую жидкость*

Левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

#### *Проникновение в ткань предстательной железы*

После приема внутрь 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки в течение 3-х дней средняя концентрация левофлоксацина в ткани предстательной железы составляла 8,7 мкг/г, среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляло 1,84.

#### *Концентрации в моче*

Средние концентрации в моче через 8-12 ч после приема внутрь дозы 150, 300 и 600 мг левофлоксацина составляли 44 мкг/мл, 91 мкг/мл и 162 мкг/мл соответственно.

#### *Метаболизм*

Левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени (5 % принятой дозы). Его метаболитами являются деметиллевофлоксацин и N-оксид левофлоксацин, которые выводятся почками. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подвергается хиральным превращениям.

#### *Выведение*

После приема внутрь левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы крови (период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – 6-8 ч). Выведение преимущественно через почки (более 85 % принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного приема 500 мг составлял  $175 \pm 29,2$  мл/мин.

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

#### **Фармакокинетика у отдельных групп пациентов**

Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов, за исключением различий фармакокинетики, связанных с различиями в клиренсе креатинина (КК).

При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере

ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс (Cl<sub>R</sub>) уменьшаются, а T<sub>1/2</sub> увеличивается.

Фармакокинетика при почечной недостаточности после однократного приема внутрь 500 мг левофлоксацина приведены в таблице 1.

Таблица 1

КК (мл/мин)	< 20	20-49	50-80
Cl <sub>R</sub> (мл/мин)	13	26	57
T <sub>1/2</sub> (ч)	35	27	9

### **Показания к применению**

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

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения;
- для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

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

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

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

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, а также к любому из компонентов препарата;
- эпилепсия;
- поражения сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами;
- псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста);
- беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста у плода);
- период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у ребенка).

### **С осторожностью**

- у пациентов, предрасположенных к развитию судорог [у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС); у пациентов, одновременно принимающих препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин] (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- у пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск развития гемолитических реакций при лечении хинолонами);

- у пациентов с нарушениями функции почек (требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования, см. раздел «Способ применения и дозы»);
- у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста, у пациентов женского пола, у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомagneмией), с синдромом врожденного удлинения интервала QT, с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды) (см. разделы «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»);
- у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические препараты (например, глибенкламид) или препараты инсулина (возрастает риск развития гипогликемии);
- у пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск развития аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина);
- у пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов пожилого возраста, у пациентов после трансплантации, а также при сопутствующем применении глюкокортикостероидов (повышенный риск развития тендинитов и разрыва сухожилий) (см. раздел «Особые указания»).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Левифлоксацин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Препарат принимают внутрь один или два раза в день. Таблетки не разжевывают и запивают достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана), можно принимать перед едой или между приемами пищи. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания.

Препарат следует принимать не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема препаратов, содержащих магний и/или алюминий, соли железа, цинка или сукральфат. Учитывая, что биодоступность левофлоксацина в таблетках равна 99-100 %, в случае перевода пациента с внутривенной инфузии на прием таблеток следует продолжить лечение в той же дозе, которая применялась при внутривенной инфузии (см. раздел «Фармакологические свойства»).

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

Пациентам с нормальной или умеренно сниженной функцией почек (КК более 50 мл/мин) рекомендуется следующий режим дозирования препарата:

*Острый синусит:* по 500 мг 1 раз в день – 10-14 дней.

*Обострение хронического бронхита:* по 500 мг 1 раз в день – 7-10 дней.

*Внебольничная пневмония:* по 500 мг 1-2 раза в день – 7-14 дней.

*Неосложненный цистит:* по 250 мг 1 раз в день – 3 дня.

*Хронический бактериальный простатит:* по 500 мг 1 раз в день – 28 дней.

*Осложненные инфекции мочевыводящих путей:* по 500 мг 1 раз в день – 7-14 дней.

*Пиелонефрит:* по 500 мг 1 раз в день – 7-10 дней.

*Инфекции кожных покровов и мягких тканей:* по 500 мг 1-2 раза в день – 7-14 дней.

*Туберкулез (комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм):* по 500 мг 1-2 раза в день – до 3-х месяцев.

*Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения:* по 500 мг 1 раз в день – до 8 недель.

*Пациентам с нарушением функции почек (при КК менее 50 мл/мин) требуется коррекция режима дозирования (см. таблицу 2).*

Для обеспечения режима дозирования препарата в дозе 125 мг рекомендуется применять препараты левофлоксацина в другой лекарственной форме: таблетки 250 мг с риской.

Таблица 2

КК	Режим дозирования		
	Рекомендуемая доза при КК > 50 мл/мин по 250 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК > 50 мл/мин по 500 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК > 50 мл/мин по 500 мг/12 ч
50-20 мл/мин	первая доза – 250 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза – 500 мг, затем по 250 мг/24 ч	первая доза – 500 мг, затем по 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	первая доза – 250 мг, затем по 125 мг/48 ч	первая доза – 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза – 500 мг, затем по 125 мг/12 ч
< 10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД*)	первая доза – 250 мг, затем по 125 мг/48 ч	первая доза – 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза – 500 мг, затем по 125 мг/24 ч

\* после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования, за исключением случаев снижения КК до 50 мл/мин и ниже.

#### **Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто >1/10;

часто от > 1/100 до < 1/10;

нечасто от > 1/1000 до < 1/100;

редко от > 1/10000 до < 1/1000;

очень редко < 1/10000, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

#### *Нарушения со стороны сердца:*

редко – синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения;

частота неизвестна – удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца (см. разделы «Передозировка», «Особые указания»).

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

нечасто – лейкопения, эозинофилия;

редко – нейтропения, тромбоцитопения;

частота неизвестна – панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто – головная боль, головокружение;

нечасто – сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса);

редко – парестезия, судороги (см. раздел «Особые указания»);

частота неизвестна – периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая потерю обоняния, обморок, повышение внутричерепного давления (доброкачественная внутричерепная гипертензия, псевдоопухоль мозга).

*Нарушения со стороны органа зрения:*

очень редко – нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения;

частота неизвестна – преходящая потеря зрения, увеит.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:*

нечасто – вертиго;

редко – звон в ушах;

частота неизвестна – снижение слуха, потеря слуха.

*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 – геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит) (см. раздел «Особые указания»), панкреатит.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

нечасто – повышение концентрации креатинина в плазме крови;

редко – острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто – сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз;

частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, эксудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (см. раздел «Особые указания»), лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

Побочные реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после приема первой дозы препарата.

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

нечасто – артралгия, миалгия;

редко – поражение сухожилий, включая тендинит, мышечная слабость, которая может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (*myasthenia gravis*) (см. раздел «Особые указания»);

частота неизвестна – рабдомиолиз, разрыв сухожилия (этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 часов после начала лечения и может носить двухсторонний характер), разрывы связок, разрывы мышц, артрит.

*Нарушения метаболизма и питания:*

нечасто – анорексия;

редко – гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом (возможные признаки гипогликемии: «волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь);

частота неизвестна – гипергликемия, тяжелая гипогликемия, вплоть до развития



гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин (см. раздел «Особые указания»).

*Инфекции и инвазии:*

нечасто – грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

*Нарушения со стороны сосудов:*

редко – снижение артериального давления;

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

нечасто – астения;

редко – пирексия;

частота неизвестна – боль (включая боль в спине, груди и конечностях).

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

редко – ангионевротический отек;

частота неизвестна – анафилактический шок, анафилактоидный шок.

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

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

часто – повышение активности «печеночных» ферментов (например, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы;

нечасто – повышение концентрации билирубина в плазме крови;

частота неизвестна – тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с фатальным исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом), гепатит, желтуха.

*Психические нарушения:*

часто – бессонница;

нечасто – чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания;

редко – психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация (возбуждение), нарушения сна, ночные кошмары;

частота неизвестна – нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки, нарушения внимания, дезориентация, нервозность, нарушение памяти, делирий.

*Другие возможные побочные действия, относящиеся ко всем фторхинолонам:*

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

## **Передозировка**

### *Симптомы*

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

При постмаркетинговом применении левофлоксацина при передозировке наблюдались эффекты со стороны центральной нервной системы, включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор.

Возможно развитие тошноты и возникновение эрозий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

В клинко-фармакологических исследованиях, проведенных с дозами левофлоксацина, превышающими терапевтическими, наблюдалось удлинение интервала QT.

### *Лечение*

В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая

контроль электрокардиограммы.

Лечение должно быть симптоматическим. В случае острой передозировки показано промывание желудка и введение антацидов для защиты слизистой оболочки желудка. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

Препараты, содержащие двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли цинка или железа (лекарственные препараты для лечения анемии), магний- и/или алюминийсодержащие препараты (такие как антациды), диданозин (только лекарственные формы, содержащие в качестве буфера алюминий или магний), рекомендуется принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема левофлоксацина.

*Соли кальция*

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

*Сукральфат*

Действие левофлоксацина значительно ослабляется при одновременном применении сукральфата (средства для защиты слизистой оболочки желудка). Рекомендуется принимать сукральфат через 2 ч после приема левофлоксацина.

*Теофиллин, фенбуфен или подобные лекарственные средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), снижающие порог судорожной готовности головного мозга.*

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

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

*Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина K)*

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

*Пробенецид и циметидин*

При одновременном применении лекарственных препаратов, нарушающих почечную канальцевую секрецию, таких как пробенецид и циметидин, и левофлоксацина следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина на 24 % и пробенецида на 34 %. Маловероятно, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек.

*Циклоспорин*

Левофлоксацин увеличивал  $T_{1/2}$  циклоспорина на 33 %. Так как это увеличение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

*Глюкокортикостероиды*

Одновременный прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

### *Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT*

Левифлоксацин, как и другие фторхинолоны, должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (антиаритмические средства класса IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды, противогрибковые, производные имидазола, некоторые антигистаминные, в т.ч. астемизол, терфенадин, эбастин).

### *Прочие*

Проведенные клинико-фармакологические исследования для изучения возможных фармакокинетических взаимодействий левифлоксацина с дигоксином, глибенкламидом, ранитидином и варфарином показали, что фармакокинетика левифлоксацина при одновременном применении с этими препаратами не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.

### **Особые указания**

Госпитальные инфекции, вызванные синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), могут потребовать комбинированного лечения.

### *Риск развития резистентности*

Распространенность приобретенной резистентности высеваемых штаммов микроорганизмов может изменяться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим требуется информация о резистентности к препарату в конкретной стране. Для терапии тяжелых инфекций или при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левифлоксацину.

### *Метициллин-резистентный золотистый стафилококк*

Имеется высокая вероятность того, что метициллин-резистентный золотистый стафилококк будет резистентным к фторхинолонам, включая левифлоксацин. Поэтому левифлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метициллин-резистентным золотистым стафилококком, в случае если лабораторные анализы не подтвердили чувствительность этого микроорганизма к левифлоксацину.

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

Применение фторхинолонов, в том числе левифлоксацина, было связано с потерей трудоспособности и развитием необратимых серьезных побочных реакций со стороны различных систем организма, которые могут развиваться одновременно у одного и того же пациента. Побочные реакции, вызванные фторхинолонами, включают тендиниты, разрыв сухожилий, артралгию, миалгию, периферическую нейропатию, а также побочные эффекты со стороны нервной системы (галлюцинации, тревога, депрессия, бессонница, головные боли и спутанность сознания). Данные реакции могут развиваться в период от нескольких часов до нескольких недель после начала терапии левифлоксацином. Развитие этих побочных реакций отмечалось у пациентов любого возраста или без наличия предшествующих факторов риска. При возникновении первых признаков или симптомов любых серьезных побочных реакций следует немедленно прекратить применение левифлоксацина. Следует избегать применения фторхинолонов, в том числе левифлоксацина у пациентов, у которых отмечались любые из этих серьезных побочных реакций.

### *Пациенты, предрасположенные к развитию судорог*

Как и другие хинолоны, левифлоксацин должен с большой осторожностью применяться у пациентов с предрасположенностью к судорогам. К таким пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями центральной нервной системы, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно принимающие препараты,

снижающие порог судорожной активности головного мозга, такие как фенбуфен и другие подобные ему НПВП или другие препараты, снижающие порог судорожной активности, такие как теофиллин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При развитии судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

#### *Псевдомембранозный колит*

Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелой степени, упорная и/или с кровью может быть симптомом псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, тейкопланин или метронидазол внутрь). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

#### *Тендинит и разрыв сухожилий*

При применении хинолонов, включая левофлоксацин, редко наблюдается тендинит, который иногда может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие, и может быть двусторонним. Этот побочный эффект может развиваться в течение 48 ч после начала лечения или через несколько месяцев после завершения терапии фторхинолонами. Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита; у пациентов, принимающих фторхинолоны, риск разрыва сухожилий может повышаться при одновременном применении глюкокортикостероидов. Кроме этого, у пациентов после трансплантации повышен риск развития тендинитов, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении фторхинолонов данной категории пациентов. У пациентов с нарушениями функции почек суточную дозу следует скорректировать на основании клиренса креатинина.

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

#### *Реакции гиперчувствительности*

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

#### *Тяжелые буллезные реакции*

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

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Сообщалось о случаях развития некроза печени, включая развитие печеночной недостаточности с летальным исходом, при применении левофлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, с сепсисом (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и срочного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд и боли в животе.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Так как левофлоксацин экскретируется, главным образом, через почки, у пациентов с нарушениями функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также

коррекция режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Предотвращение развития реакций фотосенсибилизации*

Хотя фотосенсибилизация при применении левофлоксацина развивается очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левофлоксацином подвергаться без особой необходимости сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий).

#### *Суперинфекция*

Как и при применении других антибиотиков, применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к усиленному размножению нечувствительных к нему микроорганизмов (бактерий и грибов), что может вызывать изменения микрофлоры, которая в норме присутствует у человека. В результате может развиваться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения следует обязательно проводить повторную оценку состояния пациента и, в случае развития во время лечения суперинфекции, следует принимать соответствующие меры.

#### *Удлинение интервала QT*

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин.

При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном применении лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT, таких как антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды.

Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому у них следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая левофлоксацин (см. разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*

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

#### *Гипо- и гипергликемия (дисгликемия)*

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении левофлоксацина отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии левофлоксацином дисгликемия чаще возникала у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении левофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение левофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим

антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения левофлоксацином у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Периферическая нейропатия*

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

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

#### *Обострение псевдопаралитической миастении (myasthenia gravis)*

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, характеризуются блокирующей нервно-мышечное проведение активностью и могут усиливать мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. В пострегистрационном периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и летальный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациентов с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Применение при воздушно-капельном пути заражения сибирской язвой*

Применение левофлоксацина у человека по этому показанию основано на данных по чувствительности к нему *Bacillus anthracis*, полученных в исследованиях *in vitro* и в экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, а также на ограниченных данных применения левофлоксацина у человека. Лечащие врачи должны обращаться к национальным и/или международным документам, которые отражают выработанную общими усилиями точку зрения по лечению сибирской язвы.

#### *Психотические реакции*

Психические реакции, включая суицидальные мысли/попытки, отмечались у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, иногда после приема разовой дозы.

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания (см. раздел «С осторожностью»).

В случае развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики необходимо немедленно отменить препарат и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

#### *Нарушения зрения*

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

#### *Влияние на лабораторные тесты*

У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами**

Такие побочные эффекты препарата, как головокружение или вертиго, сонливость и расстройства зрения (см. раздел «Побочное действие»), могут снижать психомоторные реакции и способность к концентрации внимания. Это может представлять собой определенный риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, при управлении автомобилем, при обслуживании машин и механизмов, при выполнении работ в неустойчивом положении).

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг и 500 мг.

5 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

5 или 10 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 5 таблеток, 1 контурная ячейковая упаковка по 10 таблеток или 1 банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей**

Владелец регистрационного удостоверения:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38