

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**Левифлоксацин Форте-АКОС**

**Регистрационный номер** ЛП-003288

**Торговое наименование** Левифлоксацин Форте-АКОС

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** левифлоксацин

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

**Состав на одну таблетку:**

*Состав ядра:*

*Действующее вещество:* левифлоксацина гемигидрат – 768,69 мг (в пересчете на левифлоксацин – 750 мг).

*Вспомогательные вещества:* кальция стеарат, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500), кросповидон (коллидон CL-F, коллидон CL), повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600±2700, повидон К 17), лактозы моногидрат, тальк, кремния диоксид коллоидный (аэросил), целлюлоза микрокристаллическая М102, крахмал картофельный.

*Состав оболочки:* гипромеллоза (оксипропилметилцеллюлоза), макрогол - 4000 (полиэтиленгликоль - 4000), титана диоксид (титана двуокись), краситель тропеолин-О.

**Описание:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальной формы.

**Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство - фторхинолон

**Код АТХ:** J01MA12

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Левифлоксацин Форте-АКОС - синтетический противомикробный бактерицидный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве действующего вещества левифлоксацин - левовращающий изомер офлоксацина.

Левифлоксацин блокирует ферменты ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембране бактерий.

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

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

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus spp.* (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus coagulase-negative methi-S(I)* [коагулазонегативные метициллин-чувствительные/-умеренно-чувствительные], *Staphylococcus aureus methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus spp. CNS* (коагулазонегативные), *Streptococci группы C и G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae peni I/S/R* (пенициллин-умеренно чувствительные/-чувствительные/-резистентные), *Streptococcus pyogenes*, *Viridans streptococci peni-S/R* (пенициллин-чувствительные/- резистентные);

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

- анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium spp.*, *Veillonella spp.*;

- другие микроорганизмы: *Bartonella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella spp.*, *Mycobacterium spp.* (в т.ч. *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*), *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia spp.*, *Ureaplasma urealyticum*.

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

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

- аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*;

- анаэробные микроорганизмы: *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*

Резистентные к левофлоксацину микроорганизмы (МПК  $\geq 8$  мг/л; зона ингибирования  $\leq 13$  мм):

- аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus methi-R* (метициллин-резистентные), *Staphylococcus coagulase-negative methi-R* (коагулазонегативные метициллин-резистентные), *Corynebacterium jeikeium*;
- 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: *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

#### Фармакокинетика

##### Всасывание

При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (приём пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность - 99 %. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации (С<sub>max</sub>), составляет 1-2 ч. Максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) в плазме составляет 8,0 мкг/мл.

##### Распределение

Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 48 часов. Связь с белками сыворотки крови составляет 30-40 %. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы (в т. ч. в предстательную железу), костную ткань, спинномозговую жидкость, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги.

#### *Метаболизм*

Левифлоксацин подвергается ограниченному метаболизму в печени (окисление и/или дезацетилирование). Его метаболитами являются деметиллевофлоксацин и N-оксид левофлоксацин, которые выводятся почками. Левифлоксацин 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), преимущественно, через почки (более 85 % принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного приема 500 мг составлял  $175 \pm 29,2$  мл/мин.

Отсутствие существенных различий в фармакокинетике левофлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь подтверждает тот факт, что прием внутрь и внутривенный путь введения 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 (CIR) уменьшаются, а  $T_{1/2}$  увеличивается.

#### **Показания к применению**

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

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

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

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;

- острый бактериальный синусит.

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

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к левофлоксацину, другим фторхинолонам или любому другому компоненту препарата.
- Эпилепсия.
- Псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*).
- Поражения сухожилий при приеме фторхинолонов в анамнезе.
- Беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода).
- Период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста костей у ребенка).
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста).
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **С осторожностью**

У пациентов, предрасположенных к развитию судорог (у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен, теofilлин).

У пациентов с нарушением функции почек ( $КК \leq 50$  мл/мин) требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования.

У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск гемолитических реакций при лечении хинолонами).

У пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек); у пациентов женского пола, 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 приеме лекарственных препаратов, способных удлинить

интервал QT (антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

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 возникновения аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина).

У пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания.

У пациентов пожилого возраста, у пациентов после трансплантации, а также при сопутствующем применении глюкокортикостероидов (повышенный риск развития тендинитов и разрыва сухожилий).

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

#### *Беременность*

Применение препарата при беременности противопоказано.

#### *Период грудного вскармливания*

При назначении препарата в период лактации, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Препарат следует принимать внутрь до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана).

Взрослым пациентам с нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) применять в соответствии с представленными в таблице схемами:

Инфекция	Суточная доза, мг	Кратность приема в сутки	Продолжительность лечения, дней
Госпитальная пневмония	750	1	7-14
Внебольничная пневмония	750	1	5
		Данный режим показан для лечения внебольничной пневмонии, вызванной <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	
Острый бактериальный синусит	750	1	5
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, в т.ч. острый пиелонефрит	750	1	5
		Данный режим показан для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> и острого пиелонефрита, вызванного <i>Escherichia</i>	

		coli , включая случаи с сопутствующей бактериемией	
Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей	750	1	7-14

Возможно назначение левофлоксацина в форме таблеток для продолжения курса лечения тем пациентам, которым сначала было назначено внутривенное введение левофлоксацина раствора для инфузий и было достигнуто улучшение их состояния, позволяющее проводить дальнейший прием левофлоксацина внутрь.

Для пациентов с нарушениями функции почек ( $КК \leq 50$  мл/мин) показан следующий режим дозирования:

*Режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек ( $КК \leq 50$  мл/мин) (для таблеток 750 мг)*

КК	Режим дозирования препарата
	Рекомендуемая доза при $КК > 50$ мл/мин: 750 мг/24 ч
50-20 мл/мин	по 750 мг/48 ч
19-10 мл/мин	первая доза: 750 мг/48 ч затем по 250 мг/24 ч
< 10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД)	первая доза: 750 мг/48 ч затем по 250 мг/24 ч

После гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введение дополнительных доз.

При нарушении функции печени не требуется коррекции дозы, т.к. объём метаболизма левофлоксацина в печени ограничен.

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

### **Побочное действие**

Указанные ниже побочные эффекты представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения; неуставленной частоты (определить частоту встречаемости не представляется возможным).

### **Инфекционные и паразитарные заболевания**

*нечасто:* грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

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

*нечасто:* лейкопения, эозинофилия;

*редко*: нейтропения, тромбоцитопения;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

### ***Нарушения со стороны иммунной системы***

*редко*: ангионевротический отек;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: анафилактический шок, анафилактоидный шок. Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться даже после введения первой дозы средства.

### ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***

*нечасто*: анорексия;

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

*частота неизвестна*: гипергликемия, тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин.

### ***Нарушения психики***

*часто*: бессонница;

*нечасто*: чувство беспокойства, нервозность, тревога, спутанность сознания;

*редко*: психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, агитация (возбуждение), нарушения сна, ночные кошмары.

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки, нарушения внимания, дезориентация, нервозность, нарушение памяти, делирий.

### ***Нарушения со стороны нервной системы***

*часто*: головная боль, головокружение;

*нечасто*: сонливость, тремор, дисгевзия;

*редко*: парестезии, судороги;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, потеря вкусовых ощущений, паросмия, включая потерю обоняния, обморок, повышение внутричерепного давления (доброкачественная внутричерепная гипертензия, псевдоопухоль мозга).

### ***Нарушения со стороны органа зрения***

*редко*: нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: преходящая потеря зрения, увеит.

### ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения***

*нечасто*: вертиго;

*редко*: звон в ушах;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: снижение слуха, потеря слуха.

### ***Нарушения со стороны сердца***

*редко*: синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца.

### ***Нарушения со стороны сосудов***

*редко*: снижение артериального давления.

### ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***

*нечасто*: одышка;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: бронхоспазм, аллергический пневмонит.

### ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*часто*: диарея, рвота, тошнота;

*нечасто*: боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит, панкреатит.

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

*часто*: повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ);

*нечасто*: повышение концентрации билирубина в крови;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом); гепатит, желтуха.

### ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*нечасто*: сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз;

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакция фотосенсибилизации, лейкоцитокластический васкулит, стоматит. Реакции со стороны

кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после введения первой дозы средства.

### ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани***

*нечасто*: артралгия, миалгия;

*редко*: поражения сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия, мышечная слабость, которая может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (*myasthenia gravis*));

*частота неизвестна (пострегистрационные данные)*: рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия). Этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения и может носить двухсторонний характер), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

### ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***

*нечасто*: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;

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

### ***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*нечасто*: астения;

*редко*: пирексия (повышение температуры тела);

*частота неизвестна*: боль (включая боль в спине, груди, конечностях).

### ***Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам***

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

### **Передозировка**

*Симптомы*: тошнота, эрозивные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, удлинение интервала QT, спутанность сознания, головокружение, судороги, галлюцинации, тремор.

*Лечение*: симптоматическое, промывание желудка и введение антацидов для защиты слизистой оболочки желудка, диализ неэффективен. Специфического антидота нет.

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

*С препаратами, содержащими магний, алюминий, железо и цинк, диданозином*

Препараты, содержащие двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли цинка или железа (лекарственные препараты для лечения анемии), магний- и/или алюминий-содержащие 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 препарата Левифлоксацин Форте-АКОС.

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

*С сукральфатом*

Действие препарата Левофлоксацин Форте- АКОС значительно ослабляется при одновременном применении сукральфата (средства для защиты слизистой оболочки желудка). Пациентам, получающим левофлоксацин и сукральфат, рекомендуется принимать сукральфат через 2 ч после приема левофлоксацина.

*С теофиллином, фенбуфеном или другими лекарственными средствами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающими порог судорожной готовности головного мозга*

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено. Однако, при одновременном применении хинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов 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 %.

*С непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К)*

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

*С пробенецидом и циметидином*

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

*С циклоспорином*

При одновременном применении с левофлоксацином увеличивается период полувыведения циклоспоринона на 33 %. Так как это увеличение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспоринона при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

### *С глюкокортикостероидами*

При одновременном применении левофлоксацина с глюкокортикостероидами повышается риск разрыва сухожилий.

### *С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT*

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, должен приниматься с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

### *Прочие*

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

### **Особые указания**

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 лекарственному средству в конкретной стране. Для терапии тяжелых инфекций или при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левофлоксацину.

### *Метициллин-резистентный золотистый стафилококк*

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

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

Применение фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, было связано с потерей трудоспособности и развитием необратимых серьезных побочных реакций со стороны различных систем организма, которые могут развиваться одновременно у одного и того же паци-

ента. Побочные реакции, вызванные фторхинолонами, включают тендиниты, разрыв сухожилий, артралгию, миалгию, периферическую нейропатию, а также побочные эффекты со стороны нервной системы (галлюцинации, тревога, депрессия, бессонница, головные боли и спутанность сознания). Данные реакции могут развиваться в период от нескольких часов до нескольких недель после начала терапии левофлоксацином. Развитие этих побочных реакций отмечалось у пациентов любого возраста или без наличия предшествующих факторов риска. При возникновении первых признаков или симптомов любых серьезных побочных реакций следует немедленно прекратить применение левофлоксацина. Следует избегать применения фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, у пациентов, у которых отмечались любые из этих серьезных побочных реакций.

#### *Пациенты, предрасположенные к развитию судорог*

Как и другие хинолоны, левофлоксацин должен с большой осторожностью применяться у пациентов с предрасположенностью к судорогам. К таким пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями центральной нервной системы, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно получающие средства, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные средства или другие средства, понижающие порог судорожной готовности, такие как теофиллин.

При развитии судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

#### *Псевдомембранозный колит*

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

ность 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.

#### *Реакции повышенной чувствительности*

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

#### *Тяжелые буллезные реакции*

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

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

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

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Так как левифлоксацин экскретируется, главным образом, через почки, у пациентов с нарушением функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования. При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек.

#### *Предотвращение развития реакций фотосенсибилизации*

Хотя фотосенсибилизация при применении левифлоксацина развивается очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левифлоксацином подвергаться без особой необходимости

сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий).

#### *Суперинфекция*

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

#### *Удлинение интервала QT*

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

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

Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными к средствам, удлиняющим интервал QT. Поэтому следует с осторожностью применять у них фторхинолоны, включая левофлоксацин.

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

У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется предрасположенность к гемолитическим реакциям 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 пациен-

тов 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.

#### *Периферическая нейропатия*

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, сообщалось о случаях развития сенсорной и сенсорно-моторной периферической нейропатии, начало которой может быть быстрым. Если у пациента развиваются симптомы нейропатии, применение левофлоксацина должно быть прекращено. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений. Пациенты должны быть информированы о необходимости сообщать своему лечащему врачу о появлении любых симптомов нейропатии. Фторхинолоны не следует назначать пациентам, имеющим в анамнезе указания на периферическую нейропатию.

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

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

#### *Психотические реакции*

Психотические реакции, включая суицидальные мысли/попытки, отмечались у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, иногда после приема разовой дозы. Следует немедленно прекратить лечение фторхинолонами, если пациент сообщает о любых побочных эффектах со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, и немедленно начать соответствующую терапию; в этих случаях необходимо перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

Необходимо с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

#### *Нарушения зрения*

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.

#### *Влияние на лабораторные тесты*

У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительный результат, который следует подтверждать более специфическими методами.

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

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 750 мг.

По 5, 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5, 7, 10 или 14 таблеток в банки полимерные из полипропилена, полиэтилена низкого давления, укупorenные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия или крышками навинчиваемыми. При отсутствии уплотнителя пробки свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

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

Хранить в местах, недоступных для детей.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения/Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей**

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»), Россия.

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7.

Телефон: 8-800-600-00-80

e-mail: [contact@ksintez.ru](mailto:contact@ksintez.ru)

[www.ksintez.ru](http://www.ksintez.ru)

Представитель

В.И. Петухов

ОАО «Синтез»