

ЛЕВОСПЕЙ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

«ОДОБРЕНО»
ГНП «Государственный центр экспертизы
стандартизации лекарственных средств,
изделий медицинского назначения
и медицинской техники»
Агентства по развитию фармацевтической
отрасли при Министерстве здравоохранения
Республики Узбекистан
№15 от 18.08.2021 г.

Торговое название препарата: Левоспей

Действующее вещество (МНН): левофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
активное вещество: левофлоксацин гемигидрат 512,46 мг (эквивалентно левофлоксацину 500,00 мг)

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, магния стеарат, вода очищенная*

состав пленочной оболочки: суспензия для покрытия** (гипрометеллоза, FD&C голубой #2/индиго кармина эпигаллового лак (Е-132), FD&C желтый #6/солнечный закат желтый алюминировый лак (Е-110), железа оксид красный (Е-172), полиметакрилат, титана диоксид (Е-171)), железа оксид желтый (Е-172), этанол 96%, вода очищенная*

* растворители, используемые в грануляции и в процессе нанесения покрытий; испаряются во время процесса, и не присутствуют в конечном продукте.

** среда для покрытия представляет собой запатентованную смесь.

Описание: оранжевые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты для системного применения.

Противомикробные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны. Левоспей.

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Всасывание

При пероральном приеме левофлоксацин всасывается быстро и почти полностью, пиковая концентрация в плазме достигается в течение 1-2 ч. Абсолютная биодоступность составляет 99-100%.

Прим пищи не оказывает значительного эффекта на всасывание левофлоксацина.

Равновесная концентрация препарата достигается в течение 48 ч после приема 500 мг 1 или 2 раза в сутки.

Распределение

Около 30 - 40% левофлоксацина связывается с белком плазмы крови.

Средний объем распределения левофлоксацина составляет приблизительно 100 л после приема однократной и повторной дозы 500 мг, что указывает на обширное распределение в тканях организма.

Проникновение в ткани и жидкости организма

Было показано, что левофлоксацин проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги, ткань легких, кожу (интерстициальная жидкость), ткань простаты и мочу. Однако левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Биотрансформация: метаболизируется незначительно, метаболитами являются деметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина. Данные метаболиты содержат <5% дозы препарата и выделяются с мочой. Левофлоксацин стереохимически стабилен и не подвергается хиральной инверсии.

Выведение

После приема левофлоксацина внутрь или в/в введения препарат относительно медленно выводится из плазмы (t_{1/2} – 6-8 ч). Выводится с мочой почками (>95% введенной дозы).

Средний кажущийся общий клиренс левофлоксацина после введения однократной дозы 500 мг составил 175 ± 29,2 мл/мин.

Не существует значительных различий в фармакокинетике левофлоксацина при внутривенном и пероральном способе применения, что подтверждает их взаимозаменяемость.

Линейность

Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушенной функцией почек

На фармакокинетике левофлоксацина оказывает влияние нарушение функции почек. При снижении функции почек снижается выведение препарата почками и почечный клиренс, увеличивается период полувыведения, как показано в неперенесенной таблице.

Фармакокинетика при нарушении функции почек после перорального приема однократной дозы 500 мг

Cl _{cr} [мл/мин]	<20	20-40	50-80
Cl _{cr} [мл/мин]	13	26	57
t _{1/2} [ч]	35	27	9

Пациенты пожилого возраста

Не существует значительных отличий в фармакокинетике левофлоксацина у пациентов молодого и пожилого возраста, кроме связанных с различиями в клиренсе креатинина.

Полыеые различия

Отдельный анализ пациентов мужского и женского пола показал наличие очень незначительных половых различий в фармакокинетике левофлоксацина. Нет доказательств того, что данные половые различия обладают клинической значимостью.

Фармакодинамика

Левофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат класса фторхинолонов, S (-)-энантиомер рацемического активного вещества офлоксацина.

Механизм действия

Являясь бактерициальным средством группы фторхинолонов, левофлоксацин действует на комплекс ДНК-ДНК-гираза и топоизомеразу IV.

Соотношение ФК/ФД

Степень бактерицидной активности левофлоксацина зависит от соотношения между максимальной концентрацией в сыворотке (C_{max}) или площадью под фармакокинетической кривой (AUC) и минимальной ингибирующей концентрацией (МИК).

Механизм резистентности

Резистентность к левофлоксацину приобретаетс постепенно путем мутации сайта-мишени в топоизомеразе II типа, ДНК-гиразы и топоизомеразу IV. Прочие механизмы резистентности, такие как барьеры проницаемости (часто у *Pseudomonas aeruginosa*) и отток веществ из клетки также могут влиять на восприимчивость к левофлоксацину.

Наблюдается перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Из-за особенностей механизма действия, в целом, не существует перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими классами антибактериальных препаратов.

Лабораторные исследования

Рекомендованный Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) пограничные значения МИК для левофлоксацина, с проведением различий между чувствительными микроорганизмами и умеренно чувствительными, а также между умеренно чувствительными и резистентными микроорганизмами, представлены ниже в таблице для тестирования на МИК (М/М/М).

Рекомендованные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам клинические пограничные значения МИК для левофлоксацина (версия 2.0, 01.01.2012 г.):

Патогенный организм	Чувствительность	Резистентность
Энтеробактерии spp.	<1 мкг/л	>2 мкг/л
<i>Pseudomonas</i> spp.	<1 мкг/л	>2 мкг/л
<i>Acinetobacter</i> spp.	<1 мкг/л	>2 мкг/л
<i>Staphylococcus</i> spp.	<1 мкг/л	>2 мкг/л
<i>S. pneumoniae</i>	<2 мкг/л	>2 мкг/л
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	<1 мкг/л	>2 мкг/л
<i>H. influenzae</i> 1-2	<1 мкг/л	>1 мкг/л
<i>M. catarrhalis</i> 1	<1 мкг/л	>1 мкг/л

Пограничные значения, не связанные с видом микроорганизмов*

	<1 мкг/л	>2 мкг/л
Пограничные значения, не связанные с видом микроорганизмов		

*Пограничные значения для левофлоксацина имеют отношение к терапии с применением высоких доз препарата.

2. Может наблюдаться низкий уровень резистентности к фторхинолонам (МИК препарата ципрофлоксацин 0,12-0,5 мкг/л), однако нет доказательств того, что данная резистентность имеет клиническую значимость при инфекциях дыхательных путей *H. influenzae*.

3. Штаммы, у которых значения МИК выше пограничных значений чувствительности встречаются очень редко, или о них еще не сообщалось. Анализ на идентификацию и чувствительности к антимикробным препаратам с использованием любого подобного изолята следует повторить, и если результат подтверждается, нужно отправить isolate в референс лабораторию. Пока не будут получены данные по клиническому ответу для подтвержденных изолятов с МИК выше уровня пограничных значений резистентности в настоящей момент, такие изоляты должны считаться резистентными.

4. Пограничные значения применимы для дозы 500 мг x 1 до 500 мг x 2 для длительного приема и 500 мг x 1 до 500 мг x 2 для в/в введения.

Распространение резистентности может варьироваться географически и с течением времени (для отдельных видов), животных, растений и микроорганизмов по локальной резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за советом эксперта, если локальная резистентность настолько распространена, что ставится под сомнение польза от применения препарата, по крайней мере, при некоторых типах инфекций.

Следующая информация отражает данные Европейской гармонизации от августа 2012.

Обычно восприимчивые виды микроорганизмов

Аэробные грамотрицательные бактерии

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* Methicillin-susceptible, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* группа C и *G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

Аэробные грамположительные бактерии

Eikenella corrodens, *Moraxella catarrhalis*, *Moraxella para-influenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*

Анаэробные бактерии

Peptostreptococcus

Прочие

Chlamydia pneumoniae, *Chlamydiaophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Erythrasma urealyticum*

Микроорганизмы, у которых возможна приобретённая резистентность

Аэробные грамположительные бактерии

Enterococcus faecalis, Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, Коагулазонегативный *Staphylococcus* spp.

Аэробные грамотрицательные бактерии

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

Анаэробные бактерии

Bacteroides fragilis

Штаммы, обладающие природной резистентностью

Аэробные грамположительные бактерии

Enterococcus faecium

*Метициллин-резистентный *S. aureus* с большой долей вероятности также обладает ко-резистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин.

Показания к применению

Взрослые пациенты для лечения следующих инфекций:

• острый бактериальный синусит;

• обострение хронического бронхита;

• внебольничная пневмония;

• осложненные инфекции кожи и мягких тканей;

• для вышеперечисленных инфекций Левоспей следует применять только в тех случаях, когда обоснована невозможность использования антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для лечения стартовой терапии данных инфекций;

• пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей;

• хронический бактериальный простатит;

• неосложненный цистит;

• легочная форма сибирской язвы: постконтактная профилактика и лечение.

Препарат Левоспей в таблетках также может применяться для продолжения курса лечения у пациентов, у которых наблюдалось улучшение после проведения стартовой терапии с введением левофлоксацина внутривенно, учитывая биоэквивалентность парентеральной и пероральной форм, можно использовать ту же дозировку.

Дозировка

Препарат Левоспей в таблетках рекомендуется к применению в следующих дозах:
Дозировка у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина> 50 мл/мин)

Показание к применению	Суточная доза (в зависимости от тяжести заболевания)	Продолжительность лечения (в зависимости от тяжести заболевания)
Острый бактериальный синусит	500 мг 1 раз в сутки	10 - 14 дней
Обострение хронического бронхита	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Бактериальная пневмония	500 мг 1 или 2 раза в сутки	7 - 14 дней
Внебольничная пневмония	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Пиелонефрит	500 мг 1 раз в сутки	7 - 14 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	250 мг 1 раз в сутки	3 дня
Неосложненный цистит	500 мг 1 раз в сутки	3 дня
Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в сутки	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг 1 или 2 раза в сутки	7 - 14 дней
Легочная форма сибирской язвы	500 мг 1 раз в сутки	6 недель

Особые группы пациентов

Нарушения функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин)

	Режим дозирования 500 мг / 24 ч	500 мг / 12 ч
Клиренс креатинина 50-20 мл/мин	Первая доза: 500 мг Затем: по 250 мг/24 ч	Первая доза: 500 мг Затем: по 250 мг/12 ч
Клиренс креатинина 10-10 мл/мин	Затем: по 125 мг/24 ч	Затем: по 125 мг/12 ч
< 10 мл/мин	Затем: по 125 мг/24 ч	Затем: по 125 мг/24 ч

1. После гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз препарата.

Нарушения функции печени

Не требуется коррекция дозы препарата, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени в незначительной степени и в основном выводится почками.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста, кроме случаев, связанных с функцией почек (см. «Особые указания»): «Тендинит и разрыв сухожилий» и «Удлинение интервала QT».

Пациенты детского возраста

Левоспей противопоказан к применению у детей и подростков.

Способ применения

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. При подборе доз таблетки можно разламывать по раздвоенной линии. Препарат можно принимать во время еды или между приемами пищи.

Левоспей в таблетках следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема солей железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо дидазона (только лекарственные формы дидазона, содержащие буферные вещества с соединениями алюминия или магния), а также назначения сульфата, так как при этом может наблюдаться снижение всасывания препарата.

Побочные действия

Приведенная ниже информация основана на данных клинических исследований с участием более чем 8300 пациентов, а также на опыте постмаркетингового наблюдения.

Частота определяется при помощи следующих обозначений: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100, <1/10), *не часто* (≥1/1000, <1/100), *редко* (≥1/1000, <1/100), *очень редко* (<1/10,000), *не известно* (не может быть оценено исходя из имеющихся данных).

В каждой группе частоты побочные действия представлены в порядке убывания степени тяжести.

Часто (≥1/100, <1/10)

• бессонница;

• головная боль, легкое головокружение

• диарея, рвота, тошнота

• повышение уровня лактатамических ферментов (АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТ)

• нечасто (≥1/1000, <1/100)

• грибковая инфекция, включая инфекцию *Candida*

• патогенная резистентность

• лейкопения, эозинофилия

• анорексия, беспокойство, повышенная возбудимость, состояние спутанности сознания

• сонливость, тремор, дисгевзия (нарушение вкусовосприятия)

• онемение

• одышка

• боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор

• повышение уровня билирубина в крови

• сыпь, зуд, крапивница, гиперидроз (кожные реакции могут возникать даже после введения первой дозы препарата)

• артралгия, миалгия

• повышение уровня креатинина в крови

• астеня

Редко (≥1/1000, <1/1000)

• тромбозопения, нейтропения

• ангионевротический отек, гиперчувствительность

• оптопатия, в особенности у пациентов с диабетом

• психотические реакции (например, галлюцинациями, паранойей)

• депрессия, агитация

• необычные сновидения, ночные кошмары

• конвульсии, парестезия

• зрительные нарушения, такие как нечеткость зрения

• тиннитус

• тахикардия, учащенное сердцебиение

• гипотензия

• заболевания сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия)

• мышечная слабость, которая может иметь особое значение у пациентов, больных миастения гравис

• острая почечная недостаточность (например, вследствие интерстициального нефрита)

• пирексия (лихорадка)

Частота неизвестна

• анацидоз, агранулоцитоз, гемолитическая анемия

• анафилактический шок, анафилактический шок (анафилактические и анафилактические реакции могут возникать даже после введения первой дозы препарата)

• гипертермия, гипотермия, кома

• психотические реакции, в том числе, представляющие опасность для самого пациента, включая суицидальное мышление или попытку суицида

• периферическая сенсорная нейлопатия, периферическая сенсомоторная нейлопатия, паросмия, включая аносмию, дискиснезия, экстрапирамидное расстройство, агевзия (потеря вкуса), обмороч, доброкачественная внутричерепная гипертензия

• временная потеря зрения, уветит

• потеря слуха, нарушение слуха

• желудочно-кишечная, которая может привести к остановке сердца

• желудочно-кишечная и двенадцатиперстной желудочно-кишечная тахикардия (наблюдается на фоне у пациентов, имеющих факторы риска удлинения интервала QT), удлинение интервала QT на ЭКГ

• бронхоспазм, аллергический пневмонит

• геморрагическая диарея, в очень редких случаях может указывать на энтероколит, включая псевдомембранозный колит, панкреатит

• желтуха и тяжелое повреждение печени, включая случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом, особенно, у пациентов при наличии основного заболевания с тяжелым течением, гепатит

• токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, фоточувствительные реакции, лейкоцитозный асцитоз, стоматит (кожные реакции могут возникать даже после введения первой дозы препарата)

• пирексия, лихорадка

• тахикардия, разрывы сухожилий (например, ахиллова сухожилия), спазм, мышц

• артрит

• боль (включая боль в спине, груди и конечностях)

Другие побочные реакции, выявляемые при приеме фторхинолонов:

• приступы порфирии у пациентов с порфирией

• Сообщения о побочных реакциях, выявляемых при приеме фторхинолонов

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях в постмаркетинговый период применения лекарственного средства. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать о любых случаях подозреваемых побочных реакций через национальную систему отчетности.

Противопоказания

• пациенты с гиперчувствительностью к левофлоксацину или другим хинолонам, а также прочим вспомогательным веществам;

• пациенты с эпилепсией;

• пациенты, имеющие в анамнезе заболевания сухожилий, связанные с применением фторхинолонов;

• детский и подростковый возраст до 18 лет;

• беременность;

• период лактации.

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия с препаратами Левоспей

Соли железа, цинка, антацидных средств, содержащие магний или алюминий, дидазон

Всасывание левофлоксацина значительно снижается при применении одновременно с препаратами Левоспей в таблетках солей железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо дидазона (только формы дидазона, содержащие буферные вещества с алюмином или магнием). Одновременное применение фторхинолонов и поливитаминных препаратов, имеющих в своем составе цинк, снижает их всасывание. Рекомендуется не принимать препараты, содержащие цинк или трехвалентные катионы, такие как соли железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо дидазон (применяемо только к противоязвенным препаратам, содержащим буферные вещества с алюмином или магнием) за 2 часа до и после приема таблеток Левоспей. Было показано, что соли кальция оказывали минимальное влияние на всасывание левофлоксацина после перорального приема.