

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТАЙГЕРОН®

Торговое название препарата: Тайгерон®

Действующее вещество (МНН): левофлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав:

Каждые 100 мл содержат:

активное вещество: левофлоксацина гемигидрат эквивалентно левофлоксацину 500 мг;

вспомогательные вещества: безводная глюкоза, динатрия эдетат, кислота лимонная безводная, хлористоводородная кислота (10% раствор), вода для инъекций.

Описание: раствор желтого цвета, без посторонних включений.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные препараты - производные хинолона. Фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тайгерон® является синтетическим антибактериальным средством класса фторхинолонов и S (-) энантиомером рацемического лекарственного вещества офлоксацина.

Механизм действия

Являясь антибактериальным фторхинолоном, Тайгерон® действует на комплекс ДНК: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV.

Механизм резистентности

Резистентность к левофлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутаций генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы устойчивости, такие как барьеры проникновения (часто встречающиеся у *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмы эффлюкса, также могут влиять на восприимчивость к левофлоксацину.

Наблюдается перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Из-за механизма действия, как правило, нет перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими классами антибактериальных средств.

Контрольные точки

Рекомендованные EUCAST критерии MIC для левофлоксацина с разграничением чувствительных микроорганизмов от умеренно чувствительных, и умеренно чувствительных от резистентных представлены в таблице ниже, посвященной результатам MIC теста (мг/л).

Клинические критерии МИК для левофлоксацина по EUCAST (version 2.0, 2012-01-01):

Патогенный организм	Чувствительный	Резистентный
Enterobacteriaceae	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤1 мг/л	>1 мг/л
<i>M. catarrhalis</i> ²	≤1 мг/л	>1 мг/л
Критерии, не связанные с разновидностями ⁴	≤1 мг/л	>2 мг/л

¹ Контрольные точки для левофлоксацина относятся к терапии высокими дозами.

² Низкая устойчивость к фторхинолонам (МПК ципрофлоксацина 0,12–0,5 мг / л) может иметь место, но нет никаких доказательств того, что эта резистентность имеет клиническое значение при инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*.

³ Штаммы со значениями МИС выше порога чувствительности очень редки или еще не зарегистрированы. Идентификационные тесты и тесты на чувствительность к противомикробным препаратам для любого такого изолята необходимо повторить, и, если результат подтвердится, изолят необходимо отправить в референс-лабораторию. До тех пор, пока не появятся данные о клиническом ответе на подтвержденные изоляты с МИК выше текущей контрольной точки резистентности, они должны быть заявлены как резистентные.

⁴ Контрольные точки относятся к пероральной дозе от 500 мг x 1 до 500 мг x 2 и внутривенной дозе от 500 мг x 1 до 500 мг x 2.

Преобладание резистентности у конкретных видов может изменяться в зависимости от географического положения и времени; желательно иметь данные о резистентности в конкретных регионах, особенно при лечении тяжёлых инфекций. Необходимо получить рекомендации эксперта, если преобладание резистентности в конкретном регионе таково, что польза от лекарственного вещества сомнительна, по крайней мере, при некоторых типах инфекций.

Обычно чувствительные виды

Аэробные грамположительные бактерии

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus метициллин чувствительный

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, группы С и G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Аэробные грамотрицательные бактерии

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Анаэробные бактерии

Peptostreptococcus

Прочие

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Виды, для которых возможна приобретенная резистентность

Аэробные грамположительные бактерии

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus метициллин резистентный*
Коагулаза отрицательный *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

Изначально резистентные штаммы

Аэробные грамположительные бактерии

Enterococcus faecium

* Метициллин резистентный *S. aureus*, скорее всего, обладает сопутствующей резистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин.

Фармакокинетика

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%.

Пища не оказывает значительного эффекта на всасывание левофлоксацина.

Устойчивая концентрация препарата достигается в течение 48 ч после приема по схеме в дозировке 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 введения однократной и повторной дозы 500 мг, что указывает на обширное распределение в тканях организма.

Проникновение в ткани и жидкости тела

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.

Метаболизм

Левофлоксацин почти полностью метаболизируется, метаболитами являются дезметил-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 в основном почками (>85% введенной дозы). Средний кажущийся общий клиренс левофлоксацина после введения однократной дозы 500 мг составил $175 \pm 29,2$ 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 почечной недостаточностью

На фармакокинетику левофлоксацина оказывает влияние почечная недостаточность. При снижении функции почек снижается выведение препарата почками и почечный клиренс, увеличивается период полувыведения, как показано в нижеприведенной таблице.

Фармакокинетика при почечной недостаточности после перорального приема однократной дозы 500 мг.

Cl _{кр} [мл/мин]	<20	20-49	50-80
Cl _{поч.} [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.

Половые 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.

Соотношение Фармакокинетика / Фармакодинамика

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

Показания к применению

Раствор для инфузий Тайгерон® показан взрослым для лечения следующих инфекций (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»):

- Внебольничная пневмония;
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей;

При осложненных инфекциях кожи и мягких тканей левофлоксацин следует использовать

только тогда, когда считается нецелесообразным применение других антибактериальных средств, которые обычно рекомендуются для лечения этих инфекций.

- Острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей (см. раздел «Особые указания»);
- Хронический бактериальный простатит;
- Вдыхание сибирской язвы: профилактика и лечение после контакта (см. раздел «Особые указания»).

Следует учитывать официальные инструкции по надлежащему применению антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Раствор Тайгерон® назначают исключительно для медленной внутривенной инфузии 1 или 2 раза в день. Дозировка зависит от вида и тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого возбудителя. После нескольких дней начального внутривенного лечения в зависимости от состояния больного можно перейти на пероральное лечение (250 мг или 500 мг таблетки Тайгерон®). Учитывая биоэквивалентность пероральной и парентеральной форм, можно применять ту же самую дозировку.

Продолжительность внутривенной инфузии

Продолжительность инфузий для дозы 250 мг раствора Тайгерон® должна быть не менее 30 минут, а для дозы 500 мг раствора для инфузии – не менее 60 минут (см. «Особые указания»).

Совместимость с другими растворами для инфузий

Тайгерон®, раствор для инфузий совместим со следующими растворами для инфузий:

- 0,9% физиологический раствор;
- 5% раствор глюкозы для инъекций;
- 2,5% раствор глюкозы в растворе Рингера;
- комбинированные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

Несовместимость

Тайгерон® 5 мг/мл, раствор для инфузий не подлежит смешиванию с гепарином и щелочными растворами (например, натрия гидрокарбонат).

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами за исключением тех, которые указаны выше.

Длительность терапии

Длительность терапии зависит от течения заболевания. Подобно любой другой антибактериальной терапии, назначение препарата Тайгерон® (раствора и таблеток) следует продолжать ещё не менее 48–72 часов после наступления афебрильного состояния или появления признаков эрадикации бактерий.

Дозировка у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин)

Показание к применению	Суточная доза (в зависимости от тяжести заболевания)	Продолжительность лечения ¹ (в зависимости от тяжести заболевания)
Внебольничная пневмония	500 мг 1 или 2 раза в сутки	7 - 14 дней
Пиелонефрит	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг 1 раз в сутки	7 - 14 дней
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

¹ Продолжительность лечения включает внутривенное плюс пероральное лечение. Время, необходимое для перехода от внутривенного на пероральный прием, зависит от клинической ситуации, от 2 до 4 дней.

Особые группы пациентов

Дозировка при нарушении почечной функции (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин):

Клиренс креатинина	Режим дозирования		
	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/24 ч
	первая доза: 250 мг	первая доза: 500 мг	первая доза: 500 мг
50–20 мл/мин	далее: 125 мг/24 ч	далее: 250 мг/24 ч	далее: 250 мг/12 ч
19–10 мл/мин	далее: 125 мг/48 ч	далее: 125 мг/24 ч	далее: 125 мг/12 ч
<10 мл/мин (в т. ч. гемодиализ и ХАПД) ¹	далее: 125 мг/48 ч	<далее: 125 мг/24 ч	далее: 125 мг/24 ч

¹ После гемодиализа и хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) нет необходимости в дополнительной дозе препарата.

Пациенты с нарушенной функцией печени

Корректировка дозы для таких больных не требуется, поскольку Тайгерон[®] не подвергается существенному метаболизму в печени и выводится, главным образом, почками.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы пожилым больным не требуется, за исключением той, которая может потребоваться в случае нарушения функции почек (см. «Особые указания» - «Тендинит и разрыв сухожилий» и «Удлинение интервала QT»).

Пациенты детского возраста

Тайгерон[®] противопоказан детям и находящимся в процессе роста подросткам.

Побочные действия

Критерии оценки частоты проявления побочных действий: очень часто (1/10), часто (1/100, <1/10), нечасто (1/1000, <1/100), редко (1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), не известно (невозможно установить по имеющимся данным).

В следующей таблице побочные реакции перечислены по классам систем органов и терминологии, предпочтительной для MedDRA.

В каждой категории частоты побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Класс системы органов по MedDRA	Частота	Побочные действия
Инфекции и инвазии	Нечасто	Грибковая инфекция, включая инфекцию <i>Candida</i> , Резистентность к патогенам
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Лейкопения, Эозинофилия
	Редко	Тромбоцитопения, Нейтропения
	Неизвестно	Панцитопения, Агранулоцитоз, Гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Ангioneвротический отек, Гиперчувствительность (см. раздел «Особые указания»)

	Неизвестно	Анафилактический шок ^а , Анафилактоидный шок ^а (см. раздел «Особые указания»)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Нечасто	Анорексия
	Редко	Гипогликемия, особенно у больных сахарным диабетом (см. раздел «Особые указания»)
	Неизвестно	Гипергликемия, Гипогликемическая кома (см. раздел «Особые указания»)
<i>Психические расстройства *</i>	Часто	Бессонница
	Нечасто	Беспокойство, Состояние спутанности сознания, Нервозность
	Редко	Психотические реакции (например, галлюцинации, паранойя), Депрессия, Ажитация, Аномальные сны, Кошмары
	Неизвестно	Психотические расстройства с опасным в отношении самого себя поведением, включая суицидальные мысли или попытку самоубийства (см. раздел «Особые указания»)
<i>Нарушения со стороны нервной системы *</i>	Часто	Головная боль, Головокружение
	Нечасто	Сонливость, Тремор, Дисгевзия
	Редко	Судорога (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»), Парестезия
	Неизвестно	Периферическая сенсорная нейропатия (см. раздел «Особые указания»), Периферическая сенсомоторная нейропатия (см. раздел «Особые указания»), Паросмия, включая аносмию, Дискинезия, Экстрапирамидное расстройство, Агевзия, Обморок, Доброкачественная внутричерепная гипертензия
<i>Нарушения со стороны органа зрения *</i>	Редко	Зрительные нарушения, такие как размытость зрения (см. раздел «Особые указания»)
	Неизвестно	Преходящая потеря зрения (см. раздел Особые указания)
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта *</i>	Нечасто	Вертиго
	Редко	Тиннитус
	Неизвестно	Потеря слуха, Нарушение слуха
<i>Нарушения со стороны сердца **</i>	Редко	Тахикардия, Сердцебиение
	Неизвестно	Желудочковая тахикардия, которая может привести к остановке сердца, Желудочковая аритмия и torsade de pointes

		(преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT), Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы «Особые указания» и «Передозировка»)
<i>Нарушения со сосудов **</i>	Часто	Флебит
	Редко	Гипотензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Нечасто	Одышка
	Неизвестно	Бронхоспазм, Аллергический пневмонит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Часто	Диарея, Рвота, Тошнота
	Нечасто	Боль в животе, Диспепсия, Метеоризм, Запор
	Неизвестно	Геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может указывать на энтероколит, включая псевдомембранозный колит (см. раздел «Особые указания»), Панкреатит.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Часто	Повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ / АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТ)
	Нечасто	Повышение уровня билирубина
	Неизвестно	Желтуха и тяжелое поражение печени, включая летальные случаи с острой печеночной недостаточностью, в первую очередь у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (см. раздел «Особые указания»), Гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки ^b</i>	Нечасто	Сыпь, Зуд, Крапивница, Гипергидроз
	Неизвестно	Токсический эпидермальный некролиз, Синдром Стивенса-Джонсона, Многоформная эритема, Реакция фоточувствительности (см. раздел «Особые указания»), Лейкоцитокластический васкулит, Стоматит
	Редко	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) (см. раздел «Особые указания»), Фиксированная лекарственная сыпь
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани *</i>	Нечасто	Артралгия, Миалгия
	Редко	Нарушение сухожилий (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»), включая тендинит (например, ахиллово сухожилие), Мышечная слабость, которая может иметь особое значение у пациентов с

		миастенией гравис (см. раздел «Особые указания»)
	Неизвестно	Рабдомиолиз, Разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»), Разрыв связок, Разрыв мышцы, Артрит
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нечасто	Повышение уровня креатинина крови
	Редко	Острая почечная недостаточность (например, из-за интерстициального нефрита)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения *</i>	Часто	Реакция в месте инфузии (боль, покраснение)
	Нечасто	Астения
	Редко	Пирексия
	Неизвестно	Боль (включая боль в спине, груди и конечностях)
<i>Эндокринные нарушения</i>	Редко	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)

^a Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда возникать даже после введения первой дозы препарата.

^b Кожно-слизистые реакции могут иногда возникать даже после введения первой дозы препарата.

* Очень редкие случаи длительных (до месяцев или лет) инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных реакций на лекарства, влияющих на несколько, иногда множество, классов систем органов и органов чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилий, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатия, связанная с парестезией, депрессия, утомляемость, нарушение памяти, нарушения сна и нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) в связи с использованием хинолонов и фторхинолонов в некоторых случаях независимо от ранее существовавших факторов риска (см. раздел «Особые указания»).

** Сообщалось о случаях аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации / несостоятельности любого из сердечных клапанов у пациентов, получавших фторхинолоны (см. раздел «Особые указания»).

Прочие нежелательные эффекты, которые были связаны с применением фторхинолонов, включают:

- приступы порфирии у больных порфирией.

Противопоказания

Раствор для инфузий Тайгерон® противопоказан в следующих случаях:

- у пациентов с гиперчувствительностью к левофлоксацину или любому другому хинолону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «вспомогательные вещества»;
- у больных эпилепсией;
- у пациентов с заболеваниями сухожилий в анамнезе, связанными с приемом фторхинолона;
- у детей или подростков;
- во время беременности;

—у корящих женщин.

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействие лекарственных препаратов с препаратом Тайгерон®

Теофиллин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные препараты

В ходе клинического исследования не было обнаружено фармакокинетических взаимодействий левофлоксацина и теофиллина. Однако может наблюдаться значительное снижение порога эпилептической готовности при одновременном применении фторхинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов или других лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности.

При применении препарата одновременно с фенбуфеном концентрация левофлоксацина была приблизительно на 13% выше.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин оказывали статистически значимый эффект на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижался при применении препаратов циметидина (24%) и пробенецида (34%). Это объясняется тем, что оба лекарственных препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Однако при применении в дозах, использованных в ходе исследования, маловероятно, что статистически значимые кинетические различия будут обладать клинической значимостью. Левофлоксацин следует с осторожностью применять вместе с препаратами, оказывающими влияние на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Прочая важная информация

Исследования клинической фармакологии показали, что применение данного препарата вместе со следующими лекарственными средствами не оказывало никакого клинически значимого влияния на фармакокинетику левофлоксацина: карбонат кальция, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

Влияние препарата Тайгерон® на другие лекарственные средства

Циклоспорин

Период полувыведения циклоспорина увеличивался на 33% при применении вместе с левофлоксацином.

Антагонисты витамина К

Сообщалось о случаях повышения показателей коагуляционных проб (ПТВ/МНО) и/или возникновения кровотечения, возможно, тяжелого, у пациентов, проходивших лечение с применением комбинации левофлоксацина и антагониста витамина К (например, варфарина). Таким образом, необходимо проводить мониторинг результатов коагуляционных проб у пациентов, проходящих лечение с применением антагонистов витамина К (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует с осторожностью применять у пациентов, принимающих препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, противоаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. разделы «Особые указания» «Удлинение интервала QT»).

Другая важная информация

В исследованиях фармакокинетических взаимодействий левофлоксацин не оказывал влияния на фармакокинетику теофиллина (маркерный субстрат CYP1A2), что указывает на то, что левофлоксацин не является ингибитором CYP1A2.

Особые указания

Следует избегать применения левофлоксацина у пациентов, у кого в прошлом наблюдались серьезные побочные реакции при приеме препаратов, содержащих хинолон или фторхинолон (см. раздел «Побочные действия»). Лечение этих пациентов

левофлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза / риск (см. также раздел «Противопоказания»).

Высока вероятность того, что метициллин резистентный *S. aureus* также будет устойчив к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Следовательно, левофлоксацин не рекомендуется применять при лечении инфекций, которые были вызваны метициллин резистентным стафилококком, или существуют такие подозрения, если результаты лабораторных анализов не подтвердили чувствительность микроорганизма к левофлоксацину (а также, если применение антибактериальных средств, обычно назначаемых при лечении инфекций, вызванных метициллин резистентным *S. aureus*, считается нецелесообразным).

Резистентность *E. coli*, наиболее распространенного патогена, вызывающего инфекции мочевыводящих путей, к фторхинолонам варьирует в странах Европейского союза. При назначении препаратов рекомендуется учитывать местную распространенность резистентности *E. coli* к фторхинолонам.

Вдыхание сибирской язвы

Применение у людей основано на данных о чувствительности к *Bacillus anthracis in vitro* и на экспериментальных данных на животных, а также на ограниченных данных о людях. Лечащие врачи должны ссылаться на национальные и / или международные согласованные документы относительно лечения сибирской язвы.

Аневризма и расслоение аорты, регургитация / недостаточность сердечного клапана

Эпидемиологические исследования сообщают о повышенном риске аневризмы и расслоения аорты, особенно у пожилых пациентов, а также регургитации аортального и митрального клапана после приема фторхинолонов. У пациентов, получавших фторхинолоны, сообщалось о случаях аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации / недостаточности любого из сердечных клапанов (см. раздел «Побочные действия»).

Следовательно, фторхинолоны следует использовать только после тщательной оценки пользы и риска и после рассмотрения других терапевтических вариантов у пациентов с положительным семейным анамнезом аневризмы или врожденного порока сердечного клапана, или у пациентов с диагнозом уже существующей аневризмы и / или расслоения аорты или заболевания сердечного клапана или наличия других факторов риска или предрасполагающих состояний:

- как при аневризме и расслоении аорты, так и при регургитации / недостаточности сердечного клапана (например, нарушениях соединительной ткани, таких как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит) или дополнительно
- при аневризме и расслоении аорты (например, сосудистых заболеваниях, таких как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или выявленный атеросклероз, или синдром Шегрена) или дополнительно
- при регургитации/недостаточности сердечного клапана (например, инфекционном эндокардите).

Риск аневризмы и расслоения аорты, а также их разрыва может быть повышен у пациентов, одновременно получающих системные кортикостероиды.

В случае внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

Длительность инфузии

Следует соблюдать рекомендуемую продолжительность инфузии, которая составляет не менее 30 минут для дозы 250 мг раствора Тайгерон® и не менее 60 минут для дозы 500 мг инфузионного раствора. Об офлоксацине известно, что во время инфузии может развиваться тахикардия и временное снижение артериального давления. В редких случаях, в результате сильного падения артериального давления возможна острая сосудистая недостаточность (циркуляторный коллапс). При признаках падения артериального давления во время инфузии левофлоксацина (*l*-изомера офлоксацина) следует незамедлительно прекратить вливание.

Содержание натрия

Данный препарат содержит 7,8 ммоль (181 мг) натрия в 50 мл дозы и 15,8 ммоль (363 мг) в 100 мл дозы. Это необходимо учитывать у пациентов с контролируемой диетой натрия.

Тендинит и разрыв сухожилий

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, но не ограничиваясь ахилловым сухожилием), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами и, как сообщается, возникают даже в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск тендинита и разрыва сухожилия повышен у пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с трансплантацией солидных органов, пациентов, получающих ежедневные дозы левофлоксацина в дозе 1000 мг, и у тех, кто применяет левофлоксацин одновременно с кортикостероидами. Поэтому следует избегать одновременного приема кортикостероидов. При первых признаках тендинита (например, болезненный отек, воспаление) лечение левофлоксацином следует прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженные конечности следует обработать соответствующим образом (например, иммобилизацией). Кортикостероиды не следует применять при появлении признаков тендинопатии (см. разделы «Противопоказания» и «Побочные действия»).

Заболевание, вызванное Clostridium difficile

Диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с примесью крови, во время или после лечения левофлоксацином (включая несколько недель после завершения лечения), может быть симптомом заболевания, вызванного *Clostridium difficile*. Заболевания, вызванные *Clostridium difficile*, могут варьировать по степени тяжести от легких до угрожающих жизни, при этом наиболее тяжелой формой является псевдомембранозный колит (см. «Побочные действия»). Таким образом, важно иметь в виду данный диагноз, если у пациентов развивается тяжелая диарея во время или после лечения с применением левофлоксацина. При подозрении на заболевание, вызванное *Clostridium difficile*, следует немедленно прекратить применение левофлоксацина и начать соответствующее лечение без промедления. Применение прокинетики в данной клинической ситуации противопоказано.

Пациенты, предрасположенные к возникновению судорог

Хинолоны могут снижать порог судорожной готовности и провоцировать судороги. Левофлоксацин противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе эпилепсию (см. раздел «Противопоказания»), и, как и прочие хинолоны, данный препарат следует с особой осторожностью применять у пациентов, предрасположенных к возникновению судорог, или при проведении сопутствующего лечения применением лекарственных средств, активные вещества которых (например, теофиллин) снижают порог судорожной готовности (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). В случае возникновения конвульсивных судорог (см. раздел «Побочные действия») следует прекратить лечение с применением левофлоксацина.

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов, имеющих скрытые или явные нарушения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, может наблюдаться предрасположенность к гемолитическим реакциям при проведении лечения хинолоновыми антибактериальными препаратами.

Таким образом, при необходимости применения левофлоксацина у таких пациентов следует наблюдать их на предмет возникновения гемолиза.

Пациенты с нарушением функции почек

Так как левофлоксацин в основном экскретируется почками, у пациентов с нарушением их функции следует корректировать дозу раствора Тайгерон® (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызывать тяжелые и потенциально летальные реакции гиперчувствительности, (например, ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока), которые иногда возникают после введения первой дозы препарата (см. раздел «Побочные действия»). Пациентам следует немедленно прекратить лечение и связаться с лечащим врачом или врачом скорой помощи для оказания соответствующей неотложной помощи.

Тяжелые кожные побочные реакции

Поступали сообщения о тяжелых кожных побочных реакциях (SCAR) после приема левофлоксацина, включая токсический эпидермальный некролиз (TEN: также известный как синдром Лайелла), синдром Стивенса Джонсона (SJS) и лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могли быть опасными для жизни или летальными (см. раздел «Побочные действия»). При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под тщательным наблюдением. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, следует немедленно прекратить прием левофлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Если у пациента развилась серьезная реакция, такая как SJS, TEN или DRESS после приема левофлоксацина, лечение левофлоксацином впредь возобновлять нельзя.

Дисгликемия

Как и при применении всех хинолонов, сообщалось (см. раздел «Побочные действия») о возникновении нарушений содержания глюкозы в крови, включая как гипо-, так и гипергликемию, которые обычно наблюдались у пациентов с диабетом, получающих сопутствующее лечение с применением пероральных гипогликемических препаратов (например, глибенкламид) или инсулина. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. У пациентов с диабетом рекомендуется тщательно следить за уровнем глюкозы в крови.

Профилактика фотосенсибилизации

Сообщалось о возникновении фотосенсибилизации при применении левофлоксацина (см. раздел «Побочные действия»). Для предотвращения развития фотосенсибилизации пациентам не рекомендуется без необходимости подвергаться воздействию сильного солнечного или искусственного УФ облучения (например, УФ лампа, солярий), во время лечения и в течение 48 ч после его прекращения.

Пациенты, получающие лечение с применением антагонистов витамина К

Из-за возможного повышения показателей коагуляционных проб (ПТВ/МНО) и/или возникновения кровотечения необходимо проводить мониторинг результатов коагуляционных проб у пациентов, получающих лечение с применением комбинации левофлоксацина и антагониста витамина К (например, варфарина), при одновременном применении данных препаратов (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Психотические реакции

Сообщалось о случаях возникновения психотических реакций у пациентов, получавших хинолоны, включая левофлоксацин. В очень редких случаях даже после однократного применения дозы левофлоксацина, подобные реакции прогрессировали до появления суицидальных мыслей и поведения, представляющего опасность для самого пациента (см. «Побочные действия»). В случае появления подобных реакций следует прекратить прием левофлоксацина и принять соответствующие меры. Левофлоксацин следует с

осторожностью применять у больных с психозом или при наличии в анамнезе психиатрических заболеваний.

Удлинение интервала QT

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, следует с осторожностью применять у пациентов, у которых существуют известные факторы риска удлинения интервала QT, такие как:

- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- сопутствующее применение лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, противоаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- нескорректированное нарушение баланса электролитов (например, гипокалиемия, гипомагниемия);
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пациенты пожилого возраста и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. Следовательно, фторхинолоны, включая левофлоксацин, следует с осторожностью применять у данных групп пациентов (см. разделы «Способ применения и дозы» *Пациенты пожилого возраста*, «Лекарственные взаимодействия», «Побочные действия», «Передозировка»).

Периферическая нейропатия

Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости у пациентов, получающих хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, получающим левофлоксацин, если развиваются такие симптомы нейропатии, как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимого состояния, следует проинформировать своего врача, прежде чем продолжить лечение. (см. раздел «Побочные действия»).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях некроза печени вплоть до печеночной недостаточности с летальным исходом при применении левофлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелым основным заболеванием, например сепсис (см. раздел «Побочные действия»). Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и связаться с лечащим врачом при появлении симптомов и признаков заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд и болезненность живота.

Обострение миастении гравис

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, обладают нейромышечной блокирующей активностью и могут усиливать мышечную слабость у пациентов, страдающих миастенией гравис. Серьезные нежелательные реакции, включая случаи смерти и необходимости во вспомогательной искусственной вентиляции легких, которые возникали в период постмаркетингового наблюдения, были связаны с применением фторхинолонов у пациентов, страдающих миастенией гравис. Не рекомендуется применять левофлоксацин при наличии у пациента в анамнезе миастении гравис.

Нарушения зрения

При возникновении нарушений зрения или проявлении влияния приема препарата на глаза следует немедленно обратиться к офтальмологу (см. разделы «Побочные действия» и «Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами»).

Суперинфекция

Применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов. При возникновении суперинфекции в период лечения следует принять соответствующие меры.

Влияние на результаты лабораторных исследований

У пациентов, проходящих лечение с применением левофлоксацина, анализ на определение опиатов в моче может давать ложноположительные результаты. Может потребоваться

подтвердить позитивные результаты анализов на наличие опиатов с использованием более специфичного метода.

Левифлоксацин может подавлять рост *Mycobacterium tuberculosis* и, следовательно, быть причиной ложноотрицательных результатов бактериологической диагностики туберкулеза. *Длительные, приводящие к потере трудоспособности и потенциально необратимые серьезные побочные реакции*

У пациентов, получающих хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста и существующих факторов риска, были зарегистрированы очень редкие случаи продолжительных (продолжающиеся месяцы или годы), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, влияющих на различные, иногда множественные, системы организма (опорно-двигательный аппарат, нервную, психическую и сенсорную). При появлении первых признаков или симптомов любой серьезной побочной реакции прием левифлоксацина следует немедленно прекратить, а пациентам следует рекомендовать обратиться за консультацией к своему лечащему врачу.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Существует ограниченное количество данных о применении левифлоксацина у беременных женщин. Исследования у животных, не выявили прямых или косвенных вредных воздействий с точки зрения репродуктивной токсичности. Однако в отсутствие клинических данных, а также вследствие того, что экспериментальные данные подтверждают риск повреждения фторхинолонами хрящей, несущих нагрузку в растущем организме, не следует применять левифлоксацин у беременных женщин (см. раздел «Противопоказания»).

Лактация

Тайгерон® противопоказан женщинам в период грудного вскармливания. На данный момент недостаточно информации относительно выделения левифлоксацина с грудным молоком; однако известно, что другие фторхинолоны выделяются с грудным молоком. В отсутствие клинических данных, а также вследствие того, что экспериментальные данные подтверждают риск повреждения фторхинолонами хрящей, несущих нагрузку в растущем организме, не следует применять левифлоксацин у женщин в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

Левифлоксацин не вызывал нарушение фертильности или репродуктивной функции у крыс.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

Некоторые побочные действия, например головокружение, сонливость, нарушения зрения, могут снизить способность больного к концентрации внимания и скорость его реакций, что может представлять опасность в ситуациях, где такие способности особенно важны (например, при управлении автомобилем и механизмами).

Передозировка

Симптомы

Согласно исследованиям токсичности на животных или клиническим фармакологическим исследованиям, проведенным с применением сверхтерапевтических доз, наиболее важными симптомами, которых следует ожидать после острой передозировки раствора левифлоксацина для инфузий, являются такие симптомы центральной нервной системы, как спутанность сознания, головокружение, нарушение сознания и судорожные припадки, удлинение интервала QT.

Эффекты ЦНС, включая состояние спутанности сознания, судороги, галлюцинации и тремор, наблюдались в постмаркетинговом опыте.

Лечение

В случае передозировки следует провести симптоматическое лечение. Следует проводить мониторинг ЭКГ из-за возможности удлинения интервала QT. Гемодиализ, в том числе

перитонеальный диализ и CAPD, неэффективны для удаления левофлоксацина из организма. Специфического антидота не существует.

Форма выпуска

По 100 мл препарата помещают в ПЭНП флакон. Флакон упаковывается в полиэтиленовый пакет. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не замораживать!

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель и адрес производства

Amanta Healthcare Ltd.,

Plot no.876, NH No.8, Village: Hariyala, Taluka: Matar,

District: Kheda -387411, Gujarat, Индия.

Владелец регистрационного удостоверения

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес: D-158A, Okhla Industrial Area, Phase-1, New Delhi – 110020, Индия.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

ИП ООО "BARAKA DORI FARM"

100022, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули, д. 91.

Тел.: +99878 1509797; +99893 3888782; факс: +99878 1509787.

Email: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz