МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МАКЛЕВО®

наименование лекарственного препарата

Торговое название: МАКЛЕВО®

Регистрационный номер:

Международное непатентованное название: левофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

В 1 таблетке содержится:

Активное вещество:

Левофлоксацина гемигидрат, эквивалентный левофлоксацину 250,0 мг / 500,0 мг

Вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая (66,40 мг / 106,80 мг), крахмал прежелатинизированный (10,00 мг /20,00 мг), полисорбат 80 (2,50 мг / 5,00 мг), кросповидон (5,00 мг/ 10,00 мг), тальк очищенный (1,48 мг / 2,96 мг), кремния диоксид коллоидный (1,50 мг / 2,96 мг), магния стеарат (3,50 мг / 7,00 мг).

состав оболочки: гипромеллоза (3,83 мг / 5,92 мг), тальк очищенный (0,623 мг /0,963 мг), титана диоксид (0,879 мг / 1,359 мг), краситель железа оксид красный (0,134 мг /0,198 мг), краситель железа оксид желтый (0,036 мг /0,056 мг), пропиленгликоль (2,933 мг /4,533 мг), диэтилфталат (0,365 мг /0,566 мг).

Описание:

Таблетки 250 мг: красновато-коричневые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой;

Таблетки 500 мг: красновато-коричневые, капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левофлоксацин – фторхинолон, бактерицидное средство широкого спектра действия. Механизм действия заключается в ингибировании бактериальной топоизомеразы IV и ДНК-гиразы (топоизомеразы II) - ферментов, необходимых для репликации, транскрипции, восстановления и рекомбинации бактериальной ДНК.

Антимикробная активность:

In vitro левофлоксацин демонстрирует широкую противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Отмечается перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами, но некоторые микроорганизмы, резистентные к другим фторхинолонам, чувствительны к левофлоксацину.

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

In vitro

Чувствительные микроорганизмы (МПК ≤2 мг/л, зона ингибирования ≥17 мм)

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium striatum, Enterococcus faecalis, Enterococcus spp, Listeria monocytogenes, Staphylococcus coagulase-negative methi-S(I) [метициллино-чувствительные/-умеренно чувствительные], Staphylococcus aureus methi-S, Staphylococcus epidermidis methi-S Staphylococcus spp, Streptococci группы C и G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumonia peni I/S/R (пенициллино-чувствительные/-умеренно чувствительные/-резистентные), Streptococcus pyogenes, Viridans streptococci peni-S/R.

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Acinetobacter baumannii, Acinetobacter spp, Acinetobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae, Enterobacter spp, Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae ampi-S/R (ампициллино-чувствительные/-резистентные), Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella spp, Moraxella catarrhalis β+/β-, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella canis, Pasteurella dagmatis, Pasteurella multocida, Pasteurella spp, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia spp, Pseudomonas aeruginosa (госпитальные инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, могут потребовать комбинированного лечения), Pseudomonas spp, Salmonella spp, Serratia marcescens, Serratia spp.

- Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides fragilis, Bifidibacterium spp, Clostridium perfringens, Fusobacterium spp, Peptostreptococcus, Propionibacterium spp, Veilonella spp.
- Другие микроорганизмы: Bartonella spp, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp, Mycobacterium spp., Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Ricketsia 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 (метициллино-резистентные), Staphylococcus haemolyticus methi-R.
- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Burkholderia cepacia, Campylobacter jejuni/coli.
- Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovatus, Prevotella spp, Porphyromonas spp.

Устойчивые к левофлоксацину микроорганизмы (МПК $\geq$8 мг/л, зона ингибирования $\leq$13 мм)

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: Corynebacterium jeikeium, Staphylococcus aureus methi-R, Staphylococcus coagulase-negative methi-R.
- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Alcaligenes xylosoxidans.
- Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides thetaiotaomicron.
- Другие микроорганизмы: Mycobacterium avium.

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, Serratia marcescens.
- Другие микроорганизмы: Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.

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

Фармакокинетика

Левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается при приеме внутрь.

Максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 часа после приема внутрь и составляет 5,2±1,2 мкг/мл. Биодоступность левофлоксацина - приблизительно 99 %. Препарат можно применять независимо от приема пищи. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Концентрация левофлоксацина в легочной ткани (максимальная концентрация приблизительно составляет 11,3 мкг/мл и достигается через 4 – 5 часов) выше, чем в плазме крови в 2-5 раз.

24-38 % препарата связываются с белками плазмы. В организме препарат частично метаболизируется. Выводится, главным образом, в неизмененном виде почками (около 87 %) и 5 % - в виде неактивных метаболитов в течение 48 часов. Менее 4 % выводится через кишечник в течение 72 часов. Период полувыведения варьирует от 6 до 8 часов.

Особые группы больных

Почечная недостаточность. У больных с нарушенной функцией почек увеличен период полувыведения левофлоксацина из плазмы, что требует коррекции дозы для избежания кумуляции. Левофлоксацин не элиминируется из организма путем гемодиализа или продолжительного амбулаторного перитонеального диализа.

Печеночная недостаточность. Нарушение функции печени не оказывает существенного влияния на метаболизм левофлоксацина.

Показания к применению

Инфекционно – воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- ЛОР- органов (в т.ч. острый синусит);
- нижних дыхательных путей (в т.ч. обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- мочевыводящих путей и почек (в т.ч. пиелонефрит);
- половых органов (в т.ч. хронический бактериальный простатит);
- кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулез);
- интраабдоминальная инфекция;
- туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм);
- септицемия/бактериемия (связанные с указанными выше показаниями).

Противопоказания

Индивидуальная гиперчувствительность к левофлоксацину, другим хинолонам или отдельным компонентам лекарственного средства.

Нарушения центральной нервной системы (эпилепсия, тяжелая форма церебрального атеросклероза).

Поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами.

Беременность и период лактации.

Детский и подростковый возраст до 18 лет.

Нарушение функции почек (клиренс креатина менее 20 мл/мин).

С осторожностью

Предрасположенность к судорожным реакциям (атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения (в анамнезе), органические заболевания центральной нервной системы), пожилой возраст, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, почечная недостаточность, синдром врожденного удлинения интервала Q-T, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии), сахарный диабет, миастения gravis, психозы и другие психические нарушения в анамнезе, печеночная порфирия, одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал Q-T (антиаритмические IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды, противогрибковые, производные имидазола, некоторые антигистаминные, в т.ч. астемизол, терфенадин, эбастин) и снижающих порог судорожной готовности головного мозга (фенбуфен, теофиллин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

У больных с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин) при различных показаниях применяются следующие дозы препарата:

	Показания	Доза	Длительность (дни)
1	Инфекционные заболевания кожи и мягких тканей	250-500 мг 1-2 раза в сутки	7-14 дней
2	Внебольничная пневмония	500 мг 1-2 раза в сутки	7-14 дней
3	Обострение хронического бронхита	250-500 мг 1 раз в сутки	7-10 дней
4	Острый верхнечелюстной синусит	500 мг	10-14 дней

		1 раз в сутки	
5	Осложненные инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. острый пиелонефрит)	250 мг 1 раз в сутки	7-10 дней
6	Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	250 мг 1 раз в сутки	3 дня
7	Интраабдоминальная инфекция	500 мг 1 раз в сутки	7-14 дней (в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную флору)
8	Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в сутки	28 дней
9	Септицемия/бактериемия, связанные с указанными вышепоказаниями	500 мг 1-2 раза в сутки	10-14 дней
10	Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза	500 мг 1-2 раза в сутки	До 3-х месяцев

Левофлоксацин выводится преимущественно почками, поэтому при лечении больных с нарушенной функцией почек требуется снижение дозы препарата (см. таблицу ниже).

Клиренс креатинина	Режим дозирования левофлоксацина		
	Рекомендуемая доза при клиренсе креатинина >50 мл/мин: 250 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при клиренсе креатинина >50 мл/мин: 500 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при клиренсе креатинина >50 мл/мин: 500 мг/12 ч
50-20 мл/мин	Первая доза: 250 мг: затем по 125 мг/ 24 ч	Первая доза: 500 мг: затем по 250 мг/24 ч	Первая доза: 500 мг: затем по 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	Первая доза: 250 мг: затем по 125 мг/ 48 ч	Первая доза: 500 мг: затем по 125 мг/24 ч	Первая доза: 500 мг: затем по 125 мг/12 ч
< 10 мл/мин (включая	Первая доза: 250 мг: затем по 125 мг/ 48 ч	Первая доза: 500 мг: затем по 125 мг/24 ч	Первая доза: 500 мг: затем по 125 мг/24 ч

гемодиализ и ПАПД[1])			

[1] После гемодиализа или постоянного амбулаторног перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введение дополнительных доз.

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

Для пациентов пожилого возраста не требуется изменения режима дозирования, за исключением случаев снижения клиренса креатинина (до 50 мл/мин. И ниже.)

Лечение препаратом рекомендуется продолжать лечение в течение не менее 48-78 часов после нормализации температуры тела или после достоверного уничтожения возбудителя.

Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Длительность терапии зависит от типа заболевания.

Побочные действия

Определение частоты побочных реакций (количество больных на общее число случаев): часто (> 1/100 и < 1/10), нечасто (> 1/1000 и < 1/100), редко (> 1/10 000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10 000).

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, диарея, повышение активности "печеночных" трансаминаз. Не часто – потеря аппетита, рвота, анорексия, боли в животе, нарушения пищеварения. Редко – диарея с кровью, псевдомембранозный колит; гипербилирубинемия. Очень редко - печеночные реакции (например, воспаление печени или гепатит).

Со стороны сердечнососудистой системы: редко - снижение артериального давления, тахикардия. Очень редко - сосудистый коллапс. В отдельных случаях - удлинение интервала QT. Крайне редко - мерцательная аритмия.

Со стороны обмена веществ: очень редко - гипогликемия (повышение аппетита, потливость, нервозность, дрожь).

Со стороны нервной системы: нечасто - головная боль, головокружение и/или оцепенение, слабость, сонливость, бессонница. Редко - депрессия, тревожность, страх, галлюцинации, спутанность сознания, двигательные расстройства, судороги, парестезии, тремор. Очень редко – нарушения зрения и слуха, нарушения вкусовой чувствительности и обоняния, понижение тактильной чувствительности, периферическая сенсорная и сенсорно-моторная нейропатия, звон в ушах, ажитация (возбуждение), «кошмарные» сновидения, нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, суицидальные мысли, суицидальные попытки, экстрапирамидные расстройства.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко – поражение сухожилий (включая тендинит), суставные и мышечные боли, Очень редко - мышечная слабость, разрыв сухожилий (например ахиллова сухожилия), этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения и может носить двусторонний характер. В отдельных случаях - рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – гиперкреатининемия. Очень редко - интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны органов кроветворения: нечасто - эозинофилия, лейкопения. Редко - нейтропения, тромбоцитопения. Очень редко – агранулоцитоз и развитие тяжелых инфекций. В отдельных случаях - панцитопения, гемолитическая анемия.

Аллергические реакции: нечасто - зуд, гиперемия кожи. Редко – общие реакции гиперчувствительности (анафилактические и анафилактоидные), такие как крапивница, бронхоспазм и возможное тяжелое удушье. Очень редко – отеки кожи и слизистых оболочек, резкое снижение артериального давления и шок, фотосенсибилизация (повышенная чувствительность к солнечному и УФ-излучению), аллергический пневмонит, васкулит. В отдельных случаях - злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Прочие: нечасто – общая слабость. Очень редко - стойкая лихорадка, развитие суперинфекции. В отдельных случаях - обострение порфирии.

Передозировка

Симптомы: спутанность сознания, головокружение, судороги, желудочно-кишечные расстройства (например, тошнота) и эрозивные поражения слизистых оболочек, удлинение интервала QT.

Лечение: симптоматическое, диализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Левофлоксацин увеличивает период полувыведения *циклоспорина.*

Эффект левофлоксацина снижают препараты, угнетающие моторику кишечника, *сукральфат, магний- и алюминийсодержащие антацидные средства, ионы железа, цинка в составе мультивитаминов* (необходим перерыв между приемом этих препаратов и левофлоксацина не менее 2 ч.).

Выведение левофлоксацина замедляется под действием *циметидина, пробенецида и лекарственных средств, блокирующих канальциевую секрецию.*

Нестероидные противовоспалительные препараты и теофиллин: при применении с левофлоксацином повышают судорожную готовность.

Глюкокортикостероиды: повышают риск разрыва сухожилий.

Антидиабетические препараты: Необходим строгий контроль за концентрацией глюкозы в крови, так как имеется вероятность гипер- и гипогликемии при одновременном применении их с левофлоксацином.

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами, производными кумарина, необходим контроль международного нормализованного отношения. При одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал Q-T (антиаритмические IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды, противогрибковые, производные имидазола, некоторые антигистаминные, в т.ч. астемизол, терфенадин, эбастин) возможно удлинение интервала Q-T.

Особые указания

Предрасположенность к судорожным реакциям (атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения (в анамнезе), органические заболевания центральной нервной системы), пожилой возраст, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, почечная недостаточность, синдром врожденного удлинения интервала Q-T, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии), сахарный диабет, миастения gravis, психозы и другие психические нарушения в анамнезе, печеночная порфирия, одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал Q-T (антиаритмические IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды, противогрибковые, производные имидазола, некоторые антигистаминные, в т.ч. астемизол, терфенадин, эбастин) и снижающих порог судорожной готовности головного мозга (фенбуфен, теофиллин).

Госпитальные инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, могут потребовать комбинированной терапии. Так как левофлоксацин экскретируется главным образом через почки, у пациентов с нарушением функции почек требуется контроль над функцией почек, а также коррекция режима дозирования. Возможно удлинение интервала Q-T у пациентов, получавших фторхинолоны, включая левофлоксацин. При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала Q-T: пожилой возраст; нарушение электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия); синдром врождённого удлинения интервала Q-T; заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); одновременный прием лекарственных средств, способных удлинять интервал Q-T. У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства, (например, глибенкламид) или инсулин, при применении

левофлоксацина возрастает риск развития гипогликемии. Таким пациентам требуется мониторинг концентрации глюкозы в крови. У пациентов, получающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая нейропатия, начало которой может быть быстрым. При появлении у пациента симптомов нейропатии, применение левофлоксацина должно быть прекращено (минимизирует возможный риск развития необратимых изменений).

Препарат не обладает особенностями действия при первом приеме или при его отмене.

Не следует самостоятельно преждевременно прекращать или временно прерывать начатый курс лечения, а так же принимать препарат нерегулярно.

При пропуске приема одной дозы необходимо принять следующую дозу препарата как можно быстрее, далее принимая препарат по установленной врачом схеме. Не следует принимать удвоенную дозу препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска препарата

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

5 таблеток в блистере (ПВХ/Алюминий). 1, 2, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Специальные меры предосторожности при уничтожении препарата

Специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата или препарата с истекшим сроком годности не требуется.

Производитель

Маклеодз Фармасьютикалз Лтд.

Атланта Аркад, 3-й этаж, Марол Черч Роуд, Ниар Лила Хотел, Андери (Ист), Мумбаи - 400059, Индия

Место производства:

Завод Маклеодз Фармасьютикалз Лтд.: Участок № 1&2, Махим Роуд, Рядом с Кулдип Нагар, Палгхар (Запад) 401404 округ Тан (Махараштра).

Контактные данные для справок и рекламаций:

ООО «Эдвансд Трейдинг»

123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 19, кор. 2, этаж 1

тел.: (499) 720-43-80, (499)-193-71-11, (499)190-97-10

факс: (495) 942-52-81

E-mail: info@atcl.ru

Представитель организации-заявителя

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. MUMBAI

Петренко Е.С.