МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N008768/01-161015
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Абактал®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер

Торговое название препарата: Абактал®.

Международное непатентованное название: Пефлоксацин.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Описание: прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

Состав

1 ампула содержит:

Активное вещество: пефлоксацин (в форме мезилата) 400 мг;

вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота 13,6 мг, натрия метабисульфит 2,5 мг, динатрия эдетат 0,25 мг, бензиловый спирт 45 мг, натрия гидрокарбонат q.s. для доведения pH, вода для инъекций до 5,0 мл.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство-фторхинолон.

Код АТХ: J01MA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пефлоксацин является синтетическим противомикробным препаратом из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно, ингибируя фермент ДНК-гиразу и репликацию бактериальной ДНК; также нарушает репликацию А-субъединицы рибонуклеиновой кислоты и синтез белков бактериальной клеткой. В отношении грамотрицательных бактерий действует на клетки, находящиеся как в фазе покоя, так и в фазе деления, в отношении грамположительных бактерий - только на клетки, находящиеся в процессе митотического деления. Характерен постантибиотический эффект.

Пефлоксацин обладает широким спектром антимикробного действия.

К пефлоксацину чувствительны следующие микроорганизмы: *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Legionella pneumophilla*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, индол-положительный *Proteus*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* spp., *Serratia* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae.*

Умеренной чувствительностью к препарату обладают: *Streptococcus* spp., кроме *Streptococcus pneumoniae*; *Acinetobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus, Chlamydia trachomatis.*

Устойчивостью обладают: *Clostridium perfringens, Enterococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, грамотрицательные анаэробные микроорганизмы, спирохеты (*Treponema* spp., *Borrelia* spp., *Leptospira* spp.), *Pseudomonas aeruginosa, Mycoplasma* spp, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycobacterium tuberculosis.*

Фармакокинетика

Абсорбция

После внутривенной инфузии пефлоксацина в дозе 400 мг один или два раза в сутки здоровым добровольцам максимальная плазменная концентрация препарата (C_{max}) составила 5,8 мкг/мл сразу же после введения, остаточная концентрация пефлоксацина в сыворотке крови составила 1,49 мкг/мл спустя 12 часов после введения. После введения 10-й дозы средние максимальная и остаточная концентрации пефлоксацина в сыворотке крови составили 9,55 и 4,22 мкг/мл, соответственно.

Распределение

Степень связывания с белками плазмы составляет 20–30 %, объем распределения – 1,7 л/кг, что обеспечивает равномерное распределение по органам, тканям и жидкостям организма.

Метаболизм

Пефлоксацин метаболизируется в печени, с образованием 5 метаболитов (*N*–диметилпефлоксацин (норфлоксацин), пефлоксацин-*N*-оксид, пефлоксацин-глюкуронид, оксонорфлоксацин и оксопефлоксацин), 4 из которых обнаруживаются в моче (кроме пефлоксацин-глюкуронида). Два основных метаболита: *N*–диметилпефлоксацин, обладающий значительными антибактериальными свойствами, и пефлоксацин-*N*-оксид, (обладает минимальной антибактериальной активностью). Плазменная концентрация *N*–диметилпефлоксацина составляет 2-3 % от концентрации пефлоксацина.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек и печени около половины примененной дозы экскретируется в неизмененном виде и в виде основных метаболитов, при этом 60 % выводится почками и 40 % через кишечник (в т.ч. 20-30 % пефлоксацина, которые выводятся с желчью в виде пефлоксацин-

глюкуронида и N-оксид-производных). 20 % принятой дозы выводится в виде *N*–диметилпефлоксацина и 16,2 % - в виде пефлоксацин-*N*-оксида.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 7,2-13 ч при однократной инфузии, при повторном введении - 14-15 ч.

Препарат подвергается реабсорбции в почечных канальцах. Почечный клиренс пефлоксацина низкий, в зависимости от дозы варьирует от 0,11 до 0,21 мл в секунду. Пефлоксацин и его метаболиты определяются в моче в течение 48 ч после применения.

Фармакокинетика пефлоксацина при нарушении функции почек

При нарушении функции почек плазменная концентрация пефлоксацина и $T_{½}$ практически не изменяются в связи с тем, что печеночный клиренс препарата является основным механизмом выведения. Пефлоксацин практически не выводится во время гемодиализа.

Фармакокинетика пефлоксацина при нарушении функции печени

При нарушении функции печени плазменный клиренс пефлоксацина значительно снижается, а $T_{½}$, соответственно, увеличивается.

Показания к применению

Препарат Абактал® применяется для антибактериальной терапии следующих заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами:

- инфекции мочевыводящих путей;
- гонорея;
- бактериальный простатит;
- инфекции нижних дыхательных путей (тяжелое обострение хронического бронхита, бронхоэктатическая болезнь, нозокомиальная пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (бактериальное обострение хронического синусита);
- инфекции органов брюшной полости и гепатобилиарной системы;

- бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта с тяжелым течением, в том числе сальмонеллез;
- инфекции костей и суставов (остеомиелит, вызванный грамотрицательными микроорганизмами);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- септицемия;
- бактериальный эндокардит;
- менингит (в случае, если возбудитель чувствителен только к пефлоксацину);
- профилактика развития инфекций после хирургических вмешательств в урологии, абдоминальной хирургии и гинекологии.

Препарат Абактал® применяется в качестве монотерапии или в виде комбинированной терапии с другими противомикробными средствами.

Препарат эффективен в терапии и профилактике инфекций у иммунокомпрометированных пациентов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к фторхинолонам и другим компонентам препарата;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- нарушения функции печени тяжелей степени;
- поражение сухожилий в анамнезе, возникшее при ранее проводившемся лечении фторхинолонами;
- детский возраст до 18 лет (в связи с риском возникновения тяжелых форм артропатии, особенно крупных суставов);
- беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Неврологические расстройства (эпилепсия, судорожный синдром неустановленной этиологии, тяжелые органические поражения ЦНС,

нарушения мозгового кровообращения); нарушение функции почек и/или печени, пациенты пожилого возраста; синдром врожденного удлинения интервала QT; заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии), одновременное применение лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, макролиды, противогрибковые, производные имидазола, некоторые антигистаминные), одновременное применение с глюкокортикостероидами, изониазидом, гипогликемическими препаратами внутрь, инсулином; порфирия; миастения gravis; сахарный диабет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В период беременности применение препарата Абактал® противопоказано.

Пефлоксацин проникает в грудное молоко в больших количествах (75% сывороточной концентрации). Поэтому во время применения препарата необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Препарат Абактал® применяют в виде внутривенной капельной инфузии продолжительностью 60 мин.

Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции. После достижения положительной динамики и при наличии показаний для продолжения терапии переходят на применение пероральной формы препарата.

Начальная доза внутривенной инфузии составляет 800 мг, затем по 400 мг каждые 12 ч.

Максимальная суточная доза составляет 1200 мг.

Содержимое одной ампулы (400 мг) разбавляют 250 мл 5% раствора декстрозы.

Препарат Абактал® нельзя разбавлять раствором натрия хлорида или любым растворителем, содержащим ионы хлора.

Для профилактики инфекций после хирургических вмешательств в урологии, абдоминальной хирургии и гинекологии рекомендуется применение 400-800 мг пефлоксацина за 1 ч до операции.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени применяют по 8 мг/кг массы тела в виде одночасовой инфузии:

- каждые 24 ч (желтуха)
- каждые 36 ч (асцит)
- каждые 48 ч (желтуха и асцит)

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек выведение пефлоксацина остается практически неизменным, поскольку часть препарата выводится печенью. В связи с этим снижения средней суточной дозы пефлоксацина для пациентов с умеренным нарушением функции почек не требуется. Пефлоксацин не выводится во время гемодиализа, поэтому не требуется дополнительно применять препарат Абактал® после сеанса гемодиализа.

У пожилых пациентов (старше 65 лет) вследствие возрастных изменений в процессах распределения и выведения рекомендуется снижение дозы пефлоксацина.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Со стороны иммунной системы

частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны крови и лимфатической системы

нечасто: эозинофилия;

редко: тромбоцитопения;

частота неизвестна: анемия, лейкопения, нейтропения, панцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы и органов чувств

часто: бессонница;

нечасто: головная боль, головокружение;

редко: повышенная раздражительность, галлюцинации;

частота неизвестна: спутанность сознания, судороги (в том числе эпилептические припадки), дезориентация, внутричерепная гипертензия (особенно у лиц молодого возраста после длительной терапии пефлоксацином, характеризующаяся благоприятным прогнозом; в большинстве случаев разрешалась после отмены терапии и проведения адекватного лечения), парестезия, миоклония (внезапное кратковременное подергивание отдельных мышц или мышц всего тела), сенсорная или сенсорно-моторная периферическая нейропатия, повышенная утомляемость, депрессия, психоз, повышение судорожной готовности, чувство беспокойства, возбуждение, кошмарные сновидения, расстройства зрения, обострение миастении, тремор.

Со стороны пищеварительной системы

часто: тошнота, рвота, боль в желудке;

нечасто: диарея;

редко: псевдомембранозный колит, транзиторное повышение активности "печеночных" трансаминаз, а также щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в плазме крови;

частота неизвестна: изменение вкуса, снижение аппетита, метеоризм, холестатическая желтуха, гепатит, некроз печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей

часто: кожная сыпь, крапивница;

нечасто: реакции фоточувствительности (как к солнечному свету, так и к ультрафиолетовому излучению (УФ));

редко: кожный зуд, эритема;

частота неизвестна: экссудативная мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, гиперемия кожи, сосудистая пурпура, фотоонихолизис.

Со стороны скелетно-мышечной системы

часто: миалгия, артралгия;

частота неизвестна: артропатия, тендинит, разрыв сухожилий, выпот в суставах.

Со стороны мочеполовой системы

очень редко: острая почечная недостаточность;

частота неизвестна: кристаллурия, гломерулонефрит, дизурия, интерстициальный нефрит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

частота неизвестна: удлинение интервала QT.

Со стороны дыхательной системы

частота неизвестна: бронхоспазм.

Прочие

частота неизвестна: кандидоз.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, спутанность сознания, психомоторное возбуждение, в тяжелых случаях потеря сознания, судороги, удлинение интервала QT.

Лечение: пациент должен находиться под медицинским контролем. Необходимо обеспечить достаточное поступление жидкости в организм. Лечение симптоматическое. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Синергидный и аддитивный эффекты достигаются при комбинации пефлоксацина с *рифампицином* (следует помнить о том, что рифампицин значительно повышает плазменный клиренс пефлоксацина, поэтому при совместном применении данных лекарственных препаратов следует контролировать плазменные концентрации пефлоксацина в сыворотке крови), *бета-лактамными антибиотиками* (при лечении стафилококковой инфекции).

Аминогликозиды, пиперациллин, азлоциллин, цефтазидим усиливают антибактериальный эффект (в т.ч. при инфекции синегнойной палочкой).

Пефлоксацин снижает метаболизм *теофиллина* в печени, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови и ЦНС. Это может приводить к повышению частоты и/или выраженности побочных эффектов теофиллина, которые в редких случаях могут угрожать жизни или являться фатальными. Поэтому при одновременном применении теофиллина и пефлоксацина следует контролировать плазменную концентрацию теофиллина и снижать его дозу при необходимости.

Пефлоксацин может снижать протромбиновый индекс (у пациентов, принимающих *пероральные (непрямые) антикоагулянты*). Степень антикоагулянтного эффекта может варьировать в зависимости от характера заболевания, возраста и общего состояния пациента. Поэтому необходим контроль Международного нормализованного отношения (МНО) во время и некоторое время после совместного применения пефлоксацина и пероральных антикоагулянтов.

Циметидин, ранитидин и другие ингибиторы микросомальных ферментов печени увеличивают $T_{1/2}$ пефлоксацина и увеличивают его токсичность.

При совместном применении фторхинолонов и *циклоспорина* возможно повышение концентрации креатинина и циклоспорина в плазме крови.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с *изониазидом.*

Пефлоксацин можно применять в комбинации с *метронидазолом и ванкомицином.*

При совместном применении пефлоксацина *с глюкокортикостероидами* (в особенности у пациентов старше 60 лет, у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов с дислипидемией) повышается риск развития нежелательных явлений (тендинита и в очень редких случаях повреждения ахиллова сухожилия). Ввиду этого, следует избегать совместного применения пефлоксацина и глюкокортикостероидов.

Вследствие снижения активности процессов микросомального окисления в гепатоцитах повышает концентрацию и удлиняет $T_{1/2}$ пероральных гипогликемических средств.

Пефлоксацин может удлинять интервал QT, поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении с *препаратами, способными удлинять интервал QT* (например, *антиаритмические препараты IA и III классов; антипсихотические препараты (пимозид, галоперидол, производные фенотиазина); трициклические антидепрессанты, некоторые антимикробные препараты (эритромицин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, противомалярийные препараты, макролиды); некоторые антигистаминные препараты (астемизол),* так как повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Особые указания

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения применяется только в условиях стационара.

Препарат Абактал® применяется в качестве монотерапии или в виде сочетанной терапии с другими противомикробными средствами.

При смешанных инфекциях, при перфоративных процессах в брюшной полости, при инфекциях желудочно-кишечного тракта препарат Абактал® комбинируют с лекарственными средствами, активными в отношении анаэробов (метронидазол, клиндамицин).

В период лечения пациенты должны получать большое количество жидкости (для предотвращения кристаллурии).

Фоточувствительность

Вследствие возможного появления реакции фоточувствительности во время лечения препаратом Абактал® нельзя подвергаться влиянию УФ-излучения и длительного воздействия прямых солнечных лучей. При появлении каких-либо изменений на коже лечение следует прекратить. Следует избегать прямых солнечных лучей в течение 4 суток после прекращения терапии, в противном случае рекомендуется использовать защищающую одежду или защитный крем (с высоким уровнем УФ-защиты).

Печеночная недостаточность

Для пациентов с заболеваниями печени требуется коррекция дозы пропорционально степени повреждения (см. раздел *«Способ применения и дозы»*).

Скелетно-мышечная система

Тендинит, возникший во время лечения пефлоксацином, может привести к разрыву сухожилия (например, ахиллова сухожилия). Иногда может развиться двусторонний тендинит в течение 48 ч после начала лечения препаратом Абактал®, а также через несколько месяцев после прекращения лечения препаратом. К факторам риска развития тендинита на фоне терапии фторхинолонами относятся: возраст старше 60 лет, почечная недостаточность, диализ, сопутствующая терапия глюкокортикостероидами, дислипидемия. В

случае возникновения начальных признаков тендинита лечение пефлоксацином следует прекратить, исключить нагрузку на пораженную конечность и обратиться к врачу.

С целью снижения риска тендинопатии:

- рекомендуется лечить пациентов пожилого возраста после внимательной оценки соотношения пользы и риска. Риск может быть снижен благодаря применению половинных доз препарата;
- противопоказано применение пефлоксацина у пациентов с тендинитом в анамнезе, рекомендуется избегать применения у пациентов, получающих глюкокортикостероиды или занимающихся интенсивными физическими упражнениями.

Риск разрыва выше у пациентов, начавших ходить после длительного соблюдения постельного режима.

С началом терапии пефлоксацином рекомендуется следить за болью и отеком в области ахиллова сухожилия, особенно у пациентов, находящихся в группе риска. При выявлении этих симптомов следует прекратить применение пефлоксацина, исключить нагрузку на пораженные сухожилия и поддерживать их подходящим ортезом или ортопедической обувью, даже если поражение одностороннее. Следует обратиться за советом к специалисту.

Дисгликемия

У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства (например, глибенкламид) или инсулин, при применении пефлоксацина возрастает риск развития гипо-/гипергликемии. Таким пациентам требуется мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Нарушения со стороны нервной системы

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая пефлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая нейропатия, начало которой может быть быстрым. При появлении у пациента симптомов нейропатии,

применение пефлоксацина должно быть прекращено (минимизирует возможный риск развития необратимых изменений). Пефлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis).

Пефлоксацин должен применяться с осторожностью у пожилых пациентов с нарушением мозгового кровообращения, органическими изменениями головного мозга или инсультом.

Пефлоксацин должен применяться с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе судороги и состояния, предрасполагающие к их развитию, у пациентов с порфирией.

Нарушения со стороны органа зрения

Если острота зрения снижается или наблюдаются иные эффекты со стороны органа зрения, следует немедленно обратиться к офтальмологу.

Желудочно-кишечный тракт

Диарея (особенно в случаях тяжелой, стойкой и/или с примесью крови) во время или после применения препарата Абактал® может быть симптомом заболевания, вызываемого *Clostridium difficile*, наиболее тяжелой формой которого является псевдомембранозный колит. Если имеется подозрение на псевдомембранозный колит, применение препарата Абактал® следует немедленно прекратить и провести симптоматическое лечение (напр., ванкомицин внутрь). В этом состоянии препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны.

Нарушения со стороны сердца

Сообщалось об удлинении интервала QT у пациентов, получавших фторхинолоны. Несмотря на то, что пефлоксацин можно отнести к группе фторхинолонов, характеризующихся очень низким потенциалом, либо не имеющих достаточной информации, необходимой для оценки их потенциальной способности вызывать удлинение интервала QT следует

соблюдать осторожность при одновременном применении пефлоксацина с препаратами, способными удлинять интервал QT (например, антиаритмические препараты IA и III классов; антипсихотические препараты (пимозид, галоперидол, производные фенотиазина); трициклические антидепрессанты, некоторые антимикробные препараты (эритромицин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, противомалярийные препараты, макролиды); некоторые антигистаминные препараты (астемизол), так как повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Сообщалось о развитии гемолитических реакций при применении фторхинолонов у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Несмотря на то, что при применении пефлоксацина о гемолизе не сообщалось, следует избегать применения этого антибиотика у таких пациентов и рекомендуется использовать альтернативный вариант лечения, если таковой доступен.

Устойчивость

Как и в случае других антибиотиков, применение пефлоксацина, особенно длительное, может привести к размножению нечувствительных микроорганизмов. Повторная оценка состояния пациента является обязательной. Если во время лечения происходит развитие вторичной инфекции, следует принять соответствующие меры.

Влияние на лабораторные тесты

Могут наблюдаться ложноположительные результаты при определении опиатов в моче. Может потребоваться подтверждение положительных результатов с помощью более специфичных методов.

Пефлоксацин не влияет на тесты, определяющие уровень глюкозы в моче.

Гиперчувствительность

Гиперчувствительность и аллергические реакции, включая анафилактические реакции, могут быть следствием применения пефлоксацина и могут быть жизнеугрожающими.

При развитии реакции гиперчувствительности необходимо отменить пефлоксацин и начать соответствующую терапию.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата.

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата Абактал®.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом Абактал® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении неврологических нежелательных явлений, например, головокружения, судорог, нарушения зрения, следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 80 мг/мл.

По 5 мл препарата в ампулу бесцветного стекла с белым кольцом излома ампулы. На верхнюю часть ампулы нанесено кольцо красного цвета. На ампулу наклеивают этикетку. По 1 или 10 ампул в открытую пластиковую контурную ячейковую упаковку. По одной контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 г. Любляна, Словения;

Произведено: Лек д.д., Веровшкова 57, 1526, Любляна, Словения.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.Е.