

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пефлоксацин, 4 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пефлоксацин.

Каждый мл раствора содержит 4 мг пефлоксацина (в виде мезилата дигидрата).

Каждый контейнер 100 мл содержит 400 мг пефлоксацина (в виде мезилата дигидрата).

Вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: декстроза (глюкоза), натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

Теоретическая осмолярность 315 мОсм/л.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Пефлоксацин показан для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к пефлоксацину микроорганизмами:

- осложненных инфекций мочевыводящих путей;
- бактериального простатита;
- инфекций нижних дыхательных путей (обострения при муковисцидозе, нозокомиальной пневмонии);
- инфекций органов брюшной полости, малого таза и гепатобилиарной системы;
- бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта с тяжелым течением, в том числе сальмонеллеза;
- инфекций костей и суставов (остеомиелита, вызванного грамотрицательными микроорганизмами);
- инфекций кожи и мягких тканей;
- септицемии;
- бактериального эндокардита;
- бактериального менингита (в случае, если возбудитель чувствителен только к пефлоксацину);

- гонореи.

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

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

Применяется для профилактики развития инфекций после хирургического вмешательства в урологии, абдоминальной хирургии и гинекологии.

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

Препарат Пефлоксацин эффективен в терапии и профилактике инфекций у иммунокомпрометированных пациентов.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Максимальная суточная доза составляет 1200 мг.

Продолжительность курса лечения устанавливается индивидуально, в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов.

После достижения положительной динамики и при наличии показаний для продолжения терапии переходят на применение пероральной формы пефлоксацина.

Профилактика в хирургии

Для профилактики инфекций после хирургического вмешательства в урологии, абдоминальной хирургии и гинекологии рекомендуется введение 400–800 мг пефлоксацина за 1 ч до операции.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Вследствие возрастных изменений в процессах распределения и выведения, рекомендуется снижение дозы пефлоксацина.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек выведение пефлоксацина остается практически неизменным, поскольку часть его выводится печенью. В связи с этим снижения средней суточной дозы пефлоксацина для пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пефлоксацин не выводится во время гемодиализа, поэтому не требуется вводить дополнительную дозу пефлоксацина после сеанса гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение противопоказано. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести применяют по 8 мг/кг массы тела в виде однократной инфузии:

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

Дети

Безопасность и эффективность пefлоксацина у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Способ применения

Препарат Пefлоксацин вводят путем внутривенной (в/в) капельной инфузии продолжительностью 60 минут.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пefлоксацину, другим фторхинолонам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Нарушения функции печени тяжелой степени.
- Поражения сухожилий в анамнезе, возникшие при ранее проводившемся лечении фторхинолонами.
- Детский возраст до 18 лет (в связи с риском возникновения тяжелых форм артропатии, особенно крупных суставов).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Потеря трудоспособности (инвалидизация) и потенциальные необратимые серьезные нежелательные реакции, обусловленные приемом фторхинолонов

У пациентов, применявших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста и наличия ранее существовавших факторов риска, отмечались очень редкие случаи долгосрочных (в течение нескольких месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых тяжелых нежелательных реакций, затрагивающих различные системы организма, иногда несколько систем (опорно-двигательный аппарат, нервную систему, психику и органы чувств, включая такие реакции, как тендинит, повреждение сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезией, депрессия, усталость, ухудшение памяти, нарушения сна, ухудшение слуха, зрения, вкуса и запаха). Прием пefлоксацина должен быть немедленно прекращен при появлении первых признаков или симптомов любой тяжелой нежелательной реакции, пациентам рекомендовано обратиться к врачу за консультацией. Применение пefлоксацина не рекомендовано пациентам, у которых ранее наблюдались серьезные неблагоприятные реакции при применении хинолонов или фторхинолонов.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Пefлоксацин должен применяться с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе судороги и состояния, предрасполагающие к их развитию. К таким пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями центральной нервной системы, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно принимающие препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга (например,

теофиллин; фенбуфен и другие нестероидные противовоспалительные препараты (см. раздел 4.5), а также пациенты с порфирией. При развитии судорог лечение пefлоксацином следует прекратить.

Псевдомембранозный колит

Развившаяся во время или после лечения пefлоксацином диарея, особенно тяжелой степени, упорная и/или с кровью, может быть симптомом псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение пefлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, тейкопланин или метронидазол внутрь). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Фоточувствительность

Вследствие возможного появления реакции фоточувствительности во время лечения пefлоксацином 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).

Тендинит и разрыв сухожилий

Тендинит, редко возникающий на фоне применения хинолонов, может иногда приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие, и может быть двусторонним. Эта нежелательная реакция может развиваться в течение 48 ч после начала лечения или через несколько месяцев после завершения терапии фторхинолонами. К факторам риска развития тендинитов на фоне терапии фторхинолонами относятся: возраст старше 60 лет, почечная недостаточность, диализ, сопутствующая терапия глюкокортикостероидами, дислипидемия. В случае возникновения начальных признаков тендинита лечение пefлоксацином следует прекратить, исключить нагрузку на пораженную конечность и обратиться к врачу.

С целью снижения риска тендинопатии:

- рекомендуется назначать препарат у пациентов пожилого возраста после оценки соотношения пользы и риска. Риск может быть снижен благодаря применению половинных доз пefлоксацина;
- противопоказано применение пefлоксацина у пациентов с тендинитом, вызванным приемом фторхинолонов, в анамнезе, рекомендуется избегать его применения у пациентов, получающих глюкокортикостероиды или занимающихся интенсивными физическими упражнениями.

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

С началом терапии пefлоксацином рекомендуется контроль за такими симптомами, как боль и отек в области ахиллова сухожилия, особенно у пациентов, находящихся в группе риска. При выявлении этих симптомов следует прекратить применение пefлоксацина, исключить нагрузку на пораженные сухожилия и поддерживать их подходящим ортезом или ортопедической обувью, даже если поражение одностороннее. Следует обратиться за консультацией к соответствующему специалисту.

Удлинение интервала QT

Сообщалось об удлинении интервала QT у пациентов, получавших фторхинолоны. Несмотря на то, что пefлоксацин 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 синдроме врожденного удлинения интервала QT, заболеваниях сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); электролитном дисбалансе (например, при гипокалиемии, гипомagneмией), при одновременном применении пefлоксацина 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, противомаларийные препараты, макролиды), некоторые антигистаминные препараты (астемизол)), так как повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий. Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому у них следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая пefлоксацин (см. разделы 4.2, 4.5, 4.8, 4.9).

Дисгликемия (гипо- и гипергликемия)

Как и при применении других фторхинолонов, при применении пefлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии. На фоне терапии пefлоксацином дисгликемия чаще развивалась у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или инсулином. При применении пefлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение пefлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения пefлоксацином у пациентов пожилого возраста и у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях развития некроза печени, включая развитие печеночной недостаточности с летальным исходом, при применении пefлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, с сепсисом (см. раздел 4.8). Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и срочного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд и боли в животе.

Периферическая нейропатия

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

Псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis)

Пefлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis).

Психотические реакции

Психотические реакции, включая суицидальные мысли/попытки, отмечались у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая пefлоксацин, иногда после приема разовой дозы.

В случае развития любых нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, лечение пefлоксацином следует немедленно прекратить и назначить соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

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

Нарушения со стороны органа зрения

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

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность клапана сердца

По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы аорты и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, а также регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов. У пациентов, получающих фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца (см. раздел 4.8).

В связи с этим фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты или врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты, или заболеванием клапана сердца, или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию:

- как аневризмы и расслоения аорты, так и регургитации/недостаточности клапана сердца (например, заболевания соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит);

или дополнительно:

- аневризмы и расслоения аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена);

- регургитации/недостаточности клапана сердца (например, инфекционный эндокардит).

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

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

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

Микробная устойчивость

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

Реакции гиперчувствительности

Пефлоксацин может вызывать серьезные, потенциально летальные реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок) даже при применении начальных доз (см. раздел 4.8.). В случае их развития пациентам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

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.

Искажение результатов лабораторных тестов

Могут наблюдаться ложноположительные результаты при определении опиатов в моче, поэтому может потребоваться подтверждение положительных результатов с помощью более специфичных методов. Пефлоксацин не влияет на тесты, определяющие концентрацию глюкозы в моче.

Вспомогательные вещества

Декстроза (глюкоза)

Каждые 100 мл препарата содержат 5 г декстрозы (глюкозы), что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.

Натрий

Каждые 100 мл препарата содержат 24,7 мг (1,1 ммоль) натрия (основной компонент пищевой/столовой соли), что эквивалентно 1,2 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2000 мг натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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-лактамами антибиотиками (при лечении стафилококковой инфекции).

Аминогликозиды, пиперацillin, азлоциллин, цефтазидим усиливают антибактериальный эффект пефлоксацина (в т.ч. при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой).

Пефлоксацин снижает метаболизм теофиллина в печени, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови и центральной нервной системе (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 период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 пефлоксацин 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, противомаларийные препараты, макролиды), некоторые антигистаминные препараты (астемизол)), так как повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В период беременности применение препарата Пефлоксацин противопоказано.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Пефлоксацин оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения препаратом Пефлоксацин необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении неврологических нежелательных реакций, например, головокружения, судорог, нарушения зрения, следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований

и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов в последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$),

очень редко ($< 1/10\ 000$),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

частота неизвестна: кандидоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто: эозинофилия;

редко: тромбоцитопения;

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

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилактический шок.

Нарушения метаболизма и питания

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

Психические нарушения*

частота неизвестна: повышенная утомляемость, депрессия, психоз, нарушения внимания, дезориентация, агитация, нервозность, нарушение памяти, делирий.

Нарушения со стороны нервной системы*

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 пefлоксацином, 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, повышение судорожной готовности, чувство беспокойства, возбуждение, «кошмарные» сновидения, обострение миастении, тремор.

Нарушения со стороны органа зрения*

частота неизвестна: расстройства зрения.

Нарушения со стороны сердца**

частота неизвестна: удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

частота неизвестна: бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: тошнота, рвота, боль в желудке;

нечасто: диарея;

редко: псевдомембранозный колит;

частота неизвестна: изменение вкуса, снижение аппетита, метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: транзиторное повышение активности трансаминаз печени, а также щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в плазме крови;

частота неизвестна: холестатическая желтуха, гепатит, некроз печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: кожная сыпь, крапивница;

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

редко: кожный зуд, эритема;

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

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани *

часто: миалгия, артралгия;

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень редко: острая почечная недостаточность;

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

* В очень редких случаях при применении хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от исходно имеющихся факторов риска, были зарегистрированы длительно сохраняющиеся (до нескольких месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции на препарат, затрагивающие несколько, а иногда и множество, классов систем органов и органов чувств, включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезиями, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение памяти, нарушения сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния (см. раздел 4.4).

** У пациентов, получающих фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого клапана сердца (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через

национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; антибактериальные препараты – производные хинолона; фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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. Активен в отношении грамположительных кокков: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*; грамотрицательных кокков и бактерий: *Acinetobacter* spp. (умеренно чувствительны), *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* (умеренно чувствительна), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Morganella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Serratia* spp., *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia* spp.; анаэробов: *Propionibacterium acnes*, *Mobiluncus* spp.; внутриклеточных микроорганизмов: *Chlamydia* spp., *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. (умеренно чувствительны).

Активность в отношении *Streptococcus* spp., включая *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., низкая и клинически незначима.

Устойчивы к препарату: штаммы *Staphylococcus* spp., устойчивые к метициллину, *Listeria* spp., грамотрицательные анаэробы (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.), *Clostridium* spp., *Treponema* spp., *Mycobacterium tuberculosis*.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 %. Быстро проникает и хорошо распределяется во многих органах, тканях и жидкостях организма. Терапевтически значимые концентрации, превышающие концентрации в сыворотке крови, наблюдаются в слюне, мокроте, клапанах аорты, митральном клапане, миокарде, костях, слизистой оболочке и стенке кишечника, перитонеальной жидкости, панкреатическом соке и ткани поджелудочной железы (в том числе некротизированной), стенке желчного пузыря, желчи, семенной жидкости. Объем распределения равен 1,5–1,8 л/кг. Проникает через гематоэнцефалический барьер: после трехкратного введения 400 мг пефлоксацина концентрации в ликворе составляют 4,5 мкг/мл, при увеличении дозы до 800 мг – 9,8 мкг/мл; соотношение между концентрацией препарата в плазме крови и ликворе – 89 %. Концентрация в других органах и тканях через 12 ч после последнего введения: щитовидная железа – 11,4 мкг/г, слюнные железы – 2,2 мкг/г, кожа – 7,6 мкг/г, слизистая оболочка носоглотки – 6 мкг/г, глоточные миндалины – 9 мкг/г, мышцы – 5,6 мкг/г.

Биотрансформация

Часть от введенной дозы 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 (норфлоксацин), обладающий значительными антибактериальными свойствами, и пефлоксацин-*N*-оксид (обладает минимальной антибактериальной активностью). Плазменная концентрация *N*-диметилпефлоксацина составляет 2–3 % от концентрации пефлоксацина.

Элиминация

У пациентов с нормальной функцией почек и печени около половины введенной дозы экскретируется в неизмененном виде и в виде двух 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.

Почечная недостаточность

При нарушении функции почек плазменная концентрация пefлоксацина и $T_{1/2}$ практически не изменяются в связи с тем, что печеночный клиренс препарата является основным механизмом выведения. Пefлоксацин практически не выводится во время гемодиализа.

Печеночная недостаточность

При нарушении функции печени плазменный клиренс пefлоксацина значительно снижается, а $T_{1/2}$, соответственно, увеличивается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Декстроза (глюкоза).

Динатрия эдетата дигидрат.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке/гофроящике) для защиты от света. Не хранить в холодильнике и не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

100 мл в контейнеры полимерные из пленки полиолефиновой с одним или двумя портами.

1 контейнер и листок-вкладыш в пачке картонной.

Для стационаров: 72 контейнера в пакетах из пленки или без них и равное количество листов-вкладышей в гофроящике.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77
E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия
ПАО «Красфарма»
660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2
Тел.: +7 (391) 204-14-77
E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Пефлоксацин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.