

ЦЕЛЕВО

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Целево.
Международное непатентованное название: Левофлоксацин.
Лекарственная форма: раствор для инфузий.
Состав: каждые 100 мл содержат:
Левофлоксацина полугидрат экв. левофлоксацину 500 мг;
Натрия хлорид ВР 900 мг;
Вода для инъекций ВР q.s.
Вспомогательные вещества q.s.
Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные препараты - производные хинолона. Фторхинолоны.
Код АТХ: J01MA12.
Фармакологические свойства:
Фармакодинамика:
Синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин — левовращающий изомер оксифлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.
Чувствительные микроорганизмы (МПК < 2 мг/л):
Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus spp.* (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.*, коагулазонегативные метициллиночувствительные/ умеренно чувствительные (в т.ч. *Staphylococcus aureus* метициллиночувствительные), *Staphylococcus epidermidis* (метициллиночувствительные), *Streptococcus spp.* (группы С и G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* пенициллиночувствительные/ умеренно чувствительные/ резистентные, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus spp.* группы *viridans* пенициллино-чувствительные/ резистентные.
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter spp.* (в т.ч. *Acinetobacter baumannii*), *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter spp.* (в т.ч. *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae ампициллиночувствительные/ резистентные*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus pylori*, *Klebsiella spp.* (в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*), *Moraxella catarrhalis* (продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (в т.ч. продуцирующие пеницилиназу), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.* (в т.ч. *Pasteurella multocida*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella canis*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.* (в т.ч. *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*), *Pseudomonas spp.* (в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*), *Salmonella spp.* *Serratia spp.* (в т.ч. *Serratia marcescens*). **Анаэробные микроорганизмы:** *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.* *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.* *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium spp.* *Veillonella spp.*
Другие микроорганизмы: *Bartonella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella spp.* (в т.ч. *Legionella pneumophila*), *Mycobacterium spp.* (в т.ч. *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*). *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia spp.*, *Ureaplasma urealyticum*.

Умеренно чувствительные (МПК > 4 мг/л):
Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis метициллинорезистентные*, *Staphylococcus haemolyticus метициллинорезистентные*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia*, *Campilobacter jejuni*, *Campilobacter coli*. **Анаэробные микроорганизмы:** *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*

Устойчивые (МПК > 8 мг/л): Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus aureus* метициллинорезистентные, прочие *Staphylococcus spp.* коагулазонегативные метициллинорезистентные.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans*.

Другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium*.

Фармакокинетика:

Фармакокинетика левофлоксацина носит линейный характер. После однократного внутривенного (ВВ) введения в дозе 500 мг (инфузия в течение 60 минут) С_{max} составляет 6,2±1,0 мкг/мл. Постоянная концентрация в плазме достигается через 48 часов при приеме 500 мг/сутки и составляет 6,4±0,8 мкг/мл.

Средний объем распределения составляет 74-112 л после однократного и многократного введения в дозах 500 и 750 мг. Широко распределяется в органах и тканях организма, хорошо проникает в легкие (концентрация в легких в 2-5 раз выше плазменной), слизистую оболочку бронхов и мокроту, органы мочеполовой системы, спинномозговую жидкость. На 24-38 % связывается с белками плазмы (преимущественно с альбумином). Стереохимически стабилен в плазме и в моче, не превращается в свой энантиомер, D-оксифлоксацин. В организме практически не метаболизируется. Около 5 % определяется в моче в виде метаболитов (десметил, оксид азота), обладающих незначительной

фармакологической активностью. Выводится преимущественно почками в неизменном виде с мочой - 87 % дозы, в течение 48 часов и незначительно с фекалиями - менее 4 % за 72 часа. Т_{1/2} после ВВ введения составляет 6-8 часов. Общий клиренс составляет 144-226 мл/мин, почечный 96-142 мл/мин. Экскреция осуществляется путем клубочковой и канальцевой секреции. Фармакокинетика левофлоксацина не зависит от пола и возраста пациента. У пожилых людей (в возрасте от 66 до 80 лет) незначительно удлиняется T_{1/2} - до 7,6 часов, однако коррекция дозы при этом не требуется. У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина меньше 50 мл/мин) требуется коррекция дозы во избежание кумулятивного эффекта. Гемодиализ и длительный амбулаторный перитонеальный диализ не выводят левофлоксацин из организма, следовательно, при их проведении не требуется введения дополнительных доз. У пациентов с нарушением функции печени не ожидается изменений фармакокинетики левофлоксацина, поскольку его метаболизм в печени незначителен.

Показания к применению: Целево для ВВ введения показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными к левофлоксацину возбудителями:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- острый и обострения хронического бактериального простатита;
- при ингаляционной форме сибирской язвы и нозокомиальной пневмонии.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к левофлоксацину, к антибактериальным препаратам группы хинолонов или любому компоненту состава препарата;
- эпилепсия;
- заболевания сухожилий в анамнезе, связанные с приемом фторхинолонов;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность и период лактации.

Способ применения и дозы:

Дозировка для взрослых с нормальной почечной функцией:

Рекомендуемая доза Целево составляет 500 мг в виде инфузии в течение 60 минут каждые 24 часа или 750 мг в течение 90 минут каждые 24 часа. Эти рекомендации относятся к пациентам с клиренсом креатинина > 50 мл/мин. Для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин, требуется коррекция дозирования.

Таблица: Дозировка для взрослых пациентов с нормальной почечной функцией (клиренс креатинина > 50 мл/мин).

Вид инфекций*	Суточная доза	Продолжительность (день)*
Внебольничная пневмония	500 мг 1-2 раза в день	7-14 дней
Пневмония	500 мг 1 раз в день	7-10 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг 1 раз в день	7-14 дней
Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в день	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягкой тканей	500 мг 1-2 раза в день	7-14 дней
Ингаляционная форма сибирской язвы	500 мг 1 раз в день	8 недель

1 - вызванные определенными болезнетворными микроорганизмами.

2- последовательная терапия (внутривенный и оральный) может быть назначена на усмотрение врача.

Реулирование дозировки у взрослых с почечной недостаточностью:

С осторожностью надо использовать левофлоксацин при почечной недостаточности. Тщательное клиническое наблюдение и соответствующие лабораторные исследования должны проводиться до и во время терапии, так как выведение левофлоксацина может быть замедлено. При клиренсе креатинина > 50 мл/мин коррекция дозировки не требуется. У пациентов с пониженной почечной функцией при клиренсе креатинина <50 мл/мин необходимо регулировать дозу, чтобы избежать кумуляции левофлоксацина из-за сниженного клиренса.

Пожилые: никакое регулирование дозировки не требуется у пожилых людей, кроме нарушений почечной функции.

Дети: для левофлоксацина служат противопоказанием дети и растущие подростки (младше 18 лет).

Взаимодействие препарата с мультивалентными катионами:

Инфузии левофлоксацина нельзя совмещать с любыми растворами, содержащими мультивалентные катионы, т.е. магнием, одновременно через одну и ту же вену.

Предостережение: быстрое внутривенное вливание левофлоксацина приводит к гипотонии и должно избегаться. Инъекция левофлоксацина должна вводиться внутривенно медленно и не менее чем за 60 минут или за 90 минут, в зависимости от дозировки. Левофлоксацин в виде раствора используется только для внутривенных вливаний. Нельзя использовать внутримышечно, внутритрахеально, внутривенно или подкожно.

Гидратация для пациентов, получающих левофлоксацин:

У пациентов, получающих левофлоксацин должна проводиться адекватная гидратация, чтобы предотвратить формирование высоко сконцентрированной мочи. Известны случаи кристаллурии и цилиндурии при приеме хинолонов.

Побочные действия:

При применении в рекомендуемых дозировках и режимах дозирования препарат хорошо переносится.

Для оценки частоты встречаемости побочных реакций используют следующие критерии «часто» (встречаются у 1-10 больных из 100), «иногда» (встречаются менее чем у 1 больного из 100), «редко» (встречаются менее чем у 1 больного из 1000), «очень редко» (встречаются менее чем у 1

больного из 10 000) и «в отдельных случаях» (описаны только единичные случаи).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко - фотосенсибилизация.

Со стороны пищеварительной системы: иногда - тошнота, диарея, потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения; очень редко - диарея с примесью крови (в отдельных случаях это может являться признаком псевдомембранозного колита).

Со стороны печени: повышение активности аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы; иногда - повышение уровня билирубина в сыворотке крови; очень редко – гепатит.

Со стороны обмена веществ: очень редко - гипогликемия.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: иногда - головная боль, головокружение и/или скованность, сонливость, нарушения сна; редко - парестезии в кистях рук, дрожь, беспокойство, состояния страха; приступы судорог и спутанности сознания, психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий; очень редко - нарушения зрения и слуха, нарушения вкусовой чувствительности и обоняния, понижение тактильной чувствительности.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - тахикардия, падение артериального давления; очень редко - сосудистый коллапс; в отдельных случаях – удлинение интервала QT.

Со стороны костно-мышечной системы: редко - суставные и мышечные боли; очень редко - поражения сухожилий, включая тендинит, разрыв Ахиллова сухожилия (может носить двусторонний характер и проявляться уже через 48 ч. после начала лечения), мышечная слабость (имеет особое значение для больных миастенией); в отдельных случаях - рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда - повышение уровня креатинина в сыворотке крови; очень редко - ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности (например, вследствие аллергических реакций - интерстициальный нефрит).

Со стороны системы кроветворения: иногда - эозинофилия, лейкопения; редко - нейтропения, тромбоцитопения; очень редко - агранулоцитоз; в отдельных случаях - гемолитическая анемия, панцитопения.

Аллергические реакции: иногда - зуд и покраснение кожи; редко - анафилактические и анафилактикоидные реакции (проявляющиеся такими симптомами, как крапивница, бронхоспазм, а также - в редких случаях - отеки лица, гортани); очень редко - внезапное падение артериального давления и шок; в отдельных случаях - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и эксудативная мультиформная эритема.

Прочие: иногда - астения; очень редко - лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит.

Передозировка:

Симптомы: спутанность сознания, головокружение, судороги, удлинение интервала QT.

Лечение - симптоматическая и поддерживающая терапия. Пациент должен быть под контролем врача и проводиться соответствующая гидратация. Контроль кардиограммы должен проводиться из-за возможности удлинения интервала QT. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны. Специфического антидота нет.

Лекарственные взаимодействия:

Фторхинолоны нельзя принимать совместно с любыми растворами, содержащими мультивалентные катионы, например, магний, через одну и ту же вену.

Антагонисты Витамина К (например варфарин): увеличение протромбинового времени при совместном использовании варфарина и левофлоксацина, что обусловлено эпизодами кровотечения.

Протромбиновое время, или другие тесты антикоагуляции должны быть тщательно проверены, если левофлоксацин назначают совместно с варфарином.

Антидиабетические препараты: имеются сообщения о изменениях уровня глюкозы крови, включая гипогликемию и гипогликемию у пациентов при совместном применении с хинолонами и антидиабетическими препаратами. Поэтому, необходимо проводить контроль уровня глюкозы при совместном применении этих препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты, фенбуфен: совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов с хинолонами, включая левофлоксацин, может увеличить риск возбуждения ЦНС и привести к судорогам.

Теофиллин: совместное применение левофлоксацина с теофиллином может привести к удлинению периода полувыведения, повышению концентрации теофиллина в сыворотке и последующему увеличению риска связанных с теофиллином неблагоприятных реакций.

Циклоспорин: левофлоксацин незначительно повышает концентрацию циклоспорина, когда они применяются совместно.

Пробенацид и циметидин: необходимо соблюдать осторожность, когда левофлоксацин применяется совместно с препаратами, которые затрагивают почечное выделение, такие как пробенацид и циметидин, особенно у пациентов с пониженной почечной функцией.

Препараты, удлиняющие QT- интервал: левофлоксацин как и другой фторхинолон, должен использоваться с осторожностью у пациентов, получающих препараты например, Класс IA и III антиаритмические препараты, трициклические антидепрессанты, макролиды.

Особенности влияния лекарственного средства на лабораторные и диагностические показатели: некоторые фторхинолоны, включая левофлоксацин, могут привести к ложно-положительным анализам мочи, при проведении исследований для олиатов. Поэтому необходимо проводить более специфические методы.

Способы указания:

Чтобы уменьшить развитие бактериальной устойчивости к препарату и поддерживать эффективность левофлоксацина и других антибактериальных препаратов, инфузионный раствор Целево должен использоваться только для лечения и профилактики инфекций, которые вызывают чувствительными бактериями. Когда известны результаты посева культуры и определена чувствительность микроорганизмов нужна провести коррекцию выбора антибактериальной терапии. При отсутствии таких данных, важно эпидемиология и образцы восприимчивости могут внести свой вклад в эмпирический выбор терапии.

Как с другими препаратами этой группы, может развиваться устойчивость у *Pseudomonas aeruginosa* во время лечения Целево. Высыв культуры и определение чувствительности, выполняемое периодически во время терапии, предоставят информацию о длительной восприимчивости болезнетворных микроорганизмов к антибактериальному препарату и также возможность появления бактериальной

устойчивости.

Целево для инфузий (левофлоксацин для инфузии) предназначен для лечения взрослых (> 18 лет) с умеренными, средними, и тяжелыми инфекциями, вызванными восприимчивыми микроорганизмами. Левофлоксацин для инфузии показан для внутривенного вливания в условиях когда, пациент не может принимать препарат перорально.

Патология сухожилий или разрыв сухожилий: риск развития фторхинолон - связанного тендинита и разрыва сухожилия обычно увеличивается у пациентов старше 60 лет, у лиц, принимающих кортикостероиды и у пациентов после трансплантации органов.

Пациентам, необходимо порекомендовать отдохнуть при первом признаке тендинита или разрыва сухожилия, либо поменять антибиотик.

Реакция гиперчувствительности: могут быть серьезные, а иногда фатальные аллергические либо анафилактические реакции у пациентов, получающих терапию левофлоксацина. В этих случаях инфузия раствора Целево должна быть немедленно остановлена.

Гепатотоксичность: в случаях развития таких симптомов как анорексия, желтуха, темная моча, зуд пациентам необходимо прекратить лечение.

Эффекты центральной нервной системы: Целево должен использоваться с предостережением в отношении пациентов с известным или подозреваемым заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), который может предрасположить их к судорогам или понизить порог судорожной готовности (например, артериосклероз мозговых сосудов, эпилепсия). Фенбуфен, и подобные нестероидные противовоспалительные препараты понижают мозговой порог чувствительности. В таких случаях лечение препаратом Целево должно быть ассоциировано.

Возможно развитие клостридиум диффициле-ассоциированной диареи при использовании Целево, и может быть развитие от умеренного до фатального колита. В такой ситуации лечение препаратом должно быть прекращено.

Периферическая нейропатия: должен быть прекращен, если пациент испытывает признаки нейропатии, включая боль, воспаление, покалывание, снижение чувствительности, и/или слабость или другие изменения чувствительности, включая светочувствительность, температура, чувство головокружения, чтобы предотвратить развитие необратимых состояний.

Удлинение интервала QT: применение левофлоксацина нужно избегать у пациентов с известным удлинением интервала QT, пациентам с гипокалиемией, и у пациентов, получающих антиаритмические препараты класса IA (хинидин, прокаинамид), или класса III (амиодарон, соталол), макролиды. Пожилые пациенты могут быть более восприимчивыми к лекарству - ассоциированному эффекту удлинения интервала QT. У пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы, со скрытыми или фактическими дефектами глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы могут быть гемолитические реакции, когда пациенты антибактериальные препараты хинолонового ряда, и таким образом левофлоксацин должен использоваться на них с предосторожностью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:

Нежелательные эффекты (например, головокружение, сонливость, зрительные нарушения) могут ослабить способность пациента сконцентрироваться и реагировать, и поэтому может составить риск в ситуациях, где эти способности имеют особое значение (например, при вождении автомобиля или работе с операционными машинами). Поэтому следует воздерживаться от работы, требующей повышенного внимания и скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска:

Раствор для инфузий, во флаконах по 100 мл вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения:

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения:

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска:

По рецепту врача.

Произведено для:

Vegapharm LLP



Лондон, Великобритания Vegapharm

Производитель:

Айшварья Хелскеа

Индия