

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛОКСІУМ®
(FLOXIUM)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

100 мл розчину містять левофлоксацину гемігідрату – 512,46 мг, у перерахуванні на левофлоксацин – 500,0 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева концентрована; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від жовтого до зеленувато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

Механізм дії. Як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гіраза та топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації в сироватці крові (C_{max}) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальною інгібуючою концентрацією (MIK).

Механізм резистентності

Стійкість до левофлоксацину набувається у вигляді ступеневого процесу мутації цільового сайту в обох типах топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як бар'єрне проникнення (поширено з *Pseudomonas*) та механізми відтоку, також можуть впливати на чутливість до левофлоксацину.

Встановлено перехресну резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

Завдяки механізму дії зазвичай не існує перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних препаратів.

Межові значення

Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від мікроорганізмів з проміжною чутливістю (помірно резистентних) та мікроорганізми з проміжною чутливістю від резистентних мікроорганізмів, наведено у таблиці 1 з тестування МІК (мг/л).

Таблиця 1

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 2.0, 2012-01-01)

Патоген	Чутливі	Резистентні
Enterobacteriaceae	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Pseudomonas spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Acinetobacter spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Staphylococcus spp.	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
S. pneumonia ¹	≤ 2 мг/л	> 2 мг/л
Streptococcus A, B, C, G	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
H. influenzae ^{2,3}	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
M. catarrhalis ³	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
Межові значення, не пов'язані з видами ⁴	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
^{1.} Межові значення стосуються лікування левофлоксацином у високих дозах. ^{2.} Низький рівень резистентності до фторхінолонів (МІК ципрофлоксацину 0,12–0,5 мг/л) може мати місце, але немає доказів клінічного значення цієї резистентності для інфекцій дихальних шляхів, спричинених <i>H. influenzae</i>. ^{3.} Штами з величинами МІК, вищими від межового значення, є дуже рідкісними або про них ще не повідомлялося. Тести на ідентифікацію та антитимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити, та якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у відповідну лабораторію. Хоча наявні дані стосовно клінічної відповіді для підтверджених ізолятів з МІК вище поточного резистентного межового значення, про них слід повідомити як про резистентні. ^{4.} Межові значення застосовуються до пероральної дози від 500 мг x 1 до 500 мг x 2 і внутрішньовенної дози від 500 мг x 1 до 500 мг x 2.		

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів і бажано отримувати локальну інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звертатися за порадою до спеціаліста, коли

місцева поширеність резистентності є такою, коли користь препарату, щонайменше для деяких типів інфекцій, є сумнівною.

Антибактеріальний спектр

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

Bacillus anthracis, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* груп C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії

Eikenella corrodens, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаеробні бактерії

Peptostreptococcus.

Інші

Chlamydophila pneumoniae, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Види, для яких набута (вторинна) резистентність може бути проблематичною

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* метицилінрезистентний*, коагулазо-негативний *Staphylococcus haemolyticus*.

Аеробні грамнегативні бактерії

Acinetobacter baumannii, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Анаеробні бактерії

Bacteroides fragilis.

Природньо резистентні штами

Аеробні грампозитивні бактерії

Enterococcus faecium.

*Метицилінрезистентний *S. aureus*, з великою вірогідністю, може мати спільну резистентність до фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Прийнятий перорально, левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, пік концентрації у плазмі досягається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність становить приблизно 99-100 %. Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг 1 або 2 рази на добу.

Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з білками сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить приблизно 100 л після однократної дози та 500 мг повторних доз, що вказує на широкий розподіл у тканинах організму.

Проникнення у тканини та рідини організму

Левофлоксацин продемонстрував проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів, альвеолярні макрофаги, легеневу тканину, шкіру (рідину пухирів), тканину простати і сечу. Проте левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Біотрансформація

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею. Левофлоксацин стереохімічно стабільний та не підлягає інверсії хіральної структури.

Виведення

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виводиться зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози).

Лінійність

Левофлоксацин слідує лінійній фармакокінетиці у діапазоні 50-1000 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ступінь ниркової недостатності. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а періоди напіввиведення збільшуються, як видно з таблиці 2.

Таблиця 2

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового прийому левофлоксацину у дозі 500 мг

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-49	50-80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (години)	35	27	9

Пацієнти літнього віку

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

Гендерні відмінності

Окремий аналіз щодо пацієнтів жіночої та чоловічої статі продемонстрував незначні відмінності у фармакокінетиці левофлоксацину залежно від статі. Не існує доказів того, що ці гендерні відмінності є клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Флоксіум[®], розчин для інфузій призначений для лікування наступних інфекційних захворювань у дорослих:

- Негоспітальна пневмонія.
- Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин.

Стосовно вищевказаних інфекційних захворювань левофлоксацин слід призначати лише у випадках недостатньої ефективності інших антибактеріальних лікарських засобів, які переважно застосовують для початкового лікування даних інфекцій.

- Гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів.
- Хронічний бактеріальний простатит.
- Легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та радикальне лікування.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Флоксіум[®], розчин для інфузій, не призначати в наступних випадках:

- підвищена чутливість до активного фармацевтичного інгредієнту або до інших хінолонів чи до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;
- епілепсія;
- порушення з боку сухожиль після застосування фторхінолонів;
- діти та підлітки;

- вагітність;
- період годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Лише для одноразового використання. Викинути невикористаний розчин.

Перед введенням лікарський засіб слід візуально перевіряти на наявність часток і знебарвлення. Слід використовувати тільки прозорий розчин зеленувато-жовтого кольору без окремих часток. Левофлоксацин, розчин для інфузії, слід використовувати негайно (протягом 3 годин) після перфорації гумової пробки, з тим щоб запобігти будь-якому бактеріальному зараженню. Під час інфузії необхідності в захисті від світла немає.

Даний лікарський засіб можна вводити окремо або з такими розчинами: 0,9 % розчин хлориду натрію, 5 % ін'єкція декстрази; 2,5 % розчин декстрази у розчині Рінгера; багатокомпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти). Хімічна і фізична сумісність левофлоксацину, розчину для інфузій, з вищевказаними розчинами була продемонстрована протягом 4 годин в кімнатних умовах.

Інформацію про несумісність див. розділ «Несумісність».

Термін придатності флакона після вилучення його із зовнішньої упаковки становить 3 дні (в умовах освітлення у приміщенні).

Після першого відкриття, з мікробіологічної точки зору, лікарський засіб слід використати негайно. Якщо препарат не використати одразу, відповідальність за терміни та умови зберігання лікарського засобу під час використання несе користувач.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

У ході клінічного дослідження не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими засобами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину у разі наявності фенбуфену була приблизно на 13 % вищою, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у разі наявності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію

левофлоксацину. Однак при дозах, випробуваних у ході дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю ставитися до одночасного застосування левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інша інформація

Клінічні фармакологічні дослідження показали, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при прийомі левофлоксацину разом з карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом та ранітидином.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби

Циклоспорин

Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при одночасному застосуванні з левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародного нормалізованого співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, пацієнтам, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левофлоксацин, подібно до інших фторхінолонів, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічні засоби класу ІА та ІІІ, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики) (див. розділ «Особливості застосування» (*Подовження інтервалу QT*)).

Особливості застосування.

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, які в минулому мали серйозні побічні реакції при використанні засобів, що містять хінолони або фторхінолони. Призначати левофлоксацин цим пацієнтам слід тільки за відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризиків.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявності факторів ризику виникали тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психічну та органи чуття). Застосування лікарського засобу слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря.

Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапану, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит) або додатково
- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково
- при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит). Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги. Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

Тривалість введення

Рекомендована тривалість введення становить щонайменше 30 хвилин для 250 мг розчину для інфузій та 60 хвилин для 500 мг розчину для інфузій препарату Флоксіум®. Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузії можуть відзначатися тахікардія та тимчасове зниження артеріального тиску. У рідкісних випадках може спостерігатися, як наслідок, різке зниження артеріального тиску, циркуляторний колапс. Якщо під час введення левофлоксацину (*l*-ізомеру офлоксацину) спостерігається виражене зниження артеріального тиску, введення препарату слід негайно припинити.

Метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA)

Метицилінрезистентний золотистий стафілокок, дуже імовірно, має перехресну резистентність до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. Тому левофлоксацин не рекомендується застосовувати для лікування відомих або підозрюваних MRSA інфекцій, якщо тільки результати лабораторних досліджень не підтвердять чутливості до левофлоксацину (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Резистентність *E. coli*, найбільш поширеного збудника інфекцій сечових шляхів, до фторхінолонів варіює у різних регіонах. Під час призначення левофлоксацину лікарям слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Легенева форма сибірської виразки: клінічна практика базується на *in vitro* даних чутливості

Bacillus anthracis, а також на експериментальних даних досліджень на тваринах разом з обмеженими даними досліджень у людини. Лікарям слід звертатися до узгоджених національних та/або міжнародних документів щодо лікування сибірської виразки.

Тендиніт та розрив сухожилля

Тендиніт і розрив сухожилля (зокрема ахіллового сухожилля), іноді двосторонній, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомляли, навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів похилого віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантованими органами та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування препаратом слід припинити, а також слід розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену кінцівку слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Міоклонус

Повідомлялося про випадки міоклонусу у пацієнтів, які застосовували левофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку міоклонусу підвищується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою недостатністю, якщо дозу левофлоксацину не відкориговано відповідно до кліренсу креатиніну. Левофлоксацин слід негайно відмінити при першій появі міоклонусу та розпочати відповідне лікування.

Порушення з боку крові

Під час лікування левофлоксацином може розвинутилася недостатність кісткового мозку, включаючи лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, апластичну анемію або агранулоцитоз (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на будь-яке з цих порушень слід контролювати результати аналізу крові. У разі отримання аномальних результатів слід розглянути питання щодо припинення лікування левофлоксацином.

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/або геморагічна, що виникає під час або після лікування левофлоксацином (іноді через кілька тижнів після лікування) може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile* (CDAD). Ступінь тяжкості CDAD варіює від слабого до стану, що загрожує життю. Найбільш тяжкою формою є псевдомембранозний коліт. Тому важливо розглянути даний діагноз у хворих, у яких розвивається серйозний пронос під час або після лікування левофлоксацином. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити введення левофлоксацину та одразу почати відповідне лікування. Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Хінолони можуть знижувати судомний поріг і спричинити судоми. Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі та, як і у випадку з іншими хінолонами, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним

до судом, таким як пацієнти з попередніми ураженнями центральної нервової системи або при одночасному прийомі лікарських засобів, що знижують церебральний судомний поріг, наприклад теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку нападів судом лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю та постійно контролювати ризик виникнення гемолізу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих із нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку пацієнтам слід негайно припинити лікування та звернутися до лікаря або викликати швидку допомогу для організації відповідних невідкладних заходів.

Тяжкі реакції з боку шкіри

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лайелла), синдром Стівенса — Джонсона (ССД) та медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути летальними. Перед початком лікування пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми виражених шкірних реакцій та уважно їх відстежувати. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити лікування левофлоксацином та розглянути альтернативне лікування. Якщо при застосуванні левофлоксацину у пацієнтів виникли такі реакції, як ССД, ТЕН або DRESS, то такому пацієнту ні в якому разі не слід повторно призначити лікування левофлоксацином.

Коливання рівнів глюкози у крові

Як і при застосуванні інших хінолонів, повідомлялося про коливання рівнів глюкози у крові, включаючи випадки гіперглікемії та гіпоглікемії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними пероральними засобами (наприклад глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується ретельний нагляд за рівнями глюкози в крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

Профілактика фотосенсибілізації

Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного

ультрафіолетового випромінювання або солярію) під час лікування та протягом 48 годин після припинення лікування.

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Через можливе збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародного нормалізованого співвідношення) та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали Флоксіум® у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), слід спостерігати за коагуляційними тестами, якщо ці лікарські засоби застосовувати одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції. Повідомлялося про виникнення психотичних реакцій у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та провести симптоматичну терапію. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами та пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як, наприклад:

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічних засобів класу IA та III, трициклічних антидепресантів, макролідів, нейролептиків);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- літній вік та жіноча стать — ці пацієнти можуть мати підвищену чутливість до препаратів, що подовжують інтервал QT;
- хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Периферична нейропатія

Відомо про виникнення сенсорної чи сенсомоторної периферичної нейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Якщо у пацієнта спостерігаються такі симптоми нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, прийом левофлоксацину слід припинити та звернутися до лікаря, щоб попередити виникнення необоротного стану.

Опіати

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на

опіати за допомогою більш специфічних методів.

Гепатобіліарні порушення

Повідомлялося про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожує життю, при прийомі левофлоксацину переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або болі у ділянці живота.

Загострення міастенії гравіс

Фторхінолони, у тому числі левофлоксацин, спричиняють нервово-м'язову блокаду і призводять до загострення м'язової слабкості у пацієнтів із міастенією гравіс. Серйозні побічні реакції, встановлені у постмаркетинговому періоді, у тому числі летальні випадки і потреба в респіраторній підтримці, пов'язані з використанням фторхінолонів у хворих з міастенією гравіс. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс в анамнезі.

Порушення зору

Якщо порушується зір або наявний будь-який вплив на очі, слід негайно звернутися до окуліста (див. розділи «Побічні реакції» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії препарату мікроорганізмів. Якщо суперінфекція виникає під час терапії, слід вжити відповідних заходів.

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis*, а тому може давати хибно-негативні результати у бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Цей лікарський засіб містить 371 мг натрію в 100 мл розчину. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Це потрібно враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контролем вмісту натрію та у випадках, коли вимагається обмеження споживання води.

Без зовнішньої упаковки препарат зберігати 3 доби при кімнатному освітленні.

Після першої перфорації пробки розчин слід використати негайно.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Кількість досліджень застосування левофлоксацину у період вагітності обмежена.

Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив стосовно репродуктивної токсичності. Однак через відсутність досліджень дії на організм людини та на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю.

Левовфлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо інформації про екскрецію левофлоксацину у грудне молоко, хоча інші фторхінолони проникають у грудне молоко. Через відсутність досліджень дії на організм людини та на основі експериментальних даних, які вказують на ризик пошкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин не можна призначати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність.

Левовфлоксацин не спричиняє погіршення фертильності або репродуктивної функції у щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Деякі небажані ефекти (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і реакції, а, отже, можуть становити ризик у ситуаціях, коли ці здатності мають особливе значення (наприклад, керування автомобілем або робота з механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Левовфлоксацин, розчин для інфузій вводити повільно шляхом внутрішньовенної інфузії 1 або 2 рази на добу. Дозування залежить від типу і тяжкості інфекції та чутливості імовірного збудника інфекції. Можна перейти від початкового внутрішньовенного застосування левофлоксацину до відповідного перорального прийому відповідно до інструкції з медичного застосування лікарського засобу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, виходячи зі стану пацієнта. З урахуванням біологічної еквівалентності пероральної та парентеральної форм можливе однакове дозування.

Спосіб застосування

Для введення левофлоксацину рекомендовані наступні дозування:

Таблиця 3

Дозування для хворих з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 50 мл/хв)

Показання	Кількість введень на добу (відповідно до тяжкості)	Загальна тривалість лікування ¹
-----------	--	--

Негоспітальні пневмонії	500 мг 1 раз на добу або двічі	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500 мг 1 раз на добу	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500 мг 1 раз на добу	7-14 днів
Хронічний бактеріальний простатит	500 мг 1 раз на добу	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500 мг 1 раз на добу або двічі	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразки	500 мг 1 раз на добу	8 тижнів

¹Тривалість лікування включає внутрішньовенний та пероральний прийом. Час переходу від внутрішньовенного застосування до перорального прийому залежить від клінічної картини, але зазвичай триває від 2 до 4 днів.

Таблиця 4

Дозування для дорослих пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну $\leq$ 50 мл/хв

	Режим дозування		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
Кліренс креатиніну	<i>перша доза: 250 мг</i>	<i>перша доза: 500 мг</i>	<i>перша доза: 500 мг</i>
50-20 мл/хв	<i>потім: 125 мг/24 годин</i>	<i>потім: 250 мг/24 годин</i>	<i>потім: 250 мг/12 годин</i>
19-10 мл/хв	<i>потім: 125 мг/48 годин</i>	<i>потім: 125 мг/24 годин</i>	<i>потім: 125 мг/12 годин</i>
<10 мл/хв (у тому числі гемодіаліз та ХАПД) ¹	<i>потім: 125 мг/48 годин</i>	<i>потім: 125 мг/24 годин</i>	<i>потім: 125 мг/24 годин</i>

¹Після гемодіалізу або хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (ХАПД) додаткові дози не потрібні.

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією печінки.

Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться здебільшого через нирки.

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози у хворих літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Флоксіум[®], розчин для інфузій, призначений тільки для повільної внутрішньовенної інфузії.

Розчин вводити 1 раз або двічі на добу. Час інфузії препарату Флоксіум[®] становить не менше 30 хвилин для дозування 250 мг або 60 хвилин для дозування 500 мг (див. також розділ «Особливості застосування»).

Для отримання інформації про несумісність препарату Флоксіум® з іншими інфузійними розчинами див. розділ «Несумісність», а щодо сумісності див. розділ «Особливі заходи безпеки».

Діти.

Застосування препарату протипоказано дітям, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, найбільш серйозні ознаки, яких слід очікувати після гострого передозування левофлоксацину, розчин для інфузій, є симптоми з боку центральної нервової системи, такі як: сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, міоклонус, подовження інтервалу QT.

Під час постмаркетингових досліджень спостерігали такі побічні дії з боку ЦНС як сплутаність свідомості, конвульсії, галюцинації та тремор.

Лікування. У випадках передозування проводити симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ, оскільки існує можливість подовження інтервалу QT. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз і хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз (ХАПД), не є ефективними для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Побічні реакції.

Частота побічних ефектів визначалась за допомогою таких критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($\geq 1/10000$), частота невідома (не можна визначити з наявних даних).

Інфекції та інвазії:

нечасто: грибкові інфекції, включаючи інфекції, спричинені грибами роду *Candida*, проліферація інших резистентних мікроорганізмів.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто: лейкопенія, еозинофілія;

рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія;

частота невідома: недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, агранулоцитоз, панцитопенію, гемолітичну анемію.

З боку імунної системи:

рідко: ангіоневротичний набряк, гіперчутливість;

частота невідома: анафілактичний шок, анафілактоїдний шок.

Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після прийому першої дози.

З боку метаболізму та харчування:

нечасто: анорексія;

рідко: гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на діабет;

частота невідома: гіперглікемія, гіпоглікемічна кома. Ознаками гіпоглікемії можуть бути підвищений апетит, нервозність, підвищена пітливість, тремтіння кінцівок. Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПСАГ, рідко зустрічається).

З боку психіки:

часто: безсоння;

нечасто: нервозність; сплутаність свідомості, тривожність;

рідко: психотичні розлади (в т. ч. галюцинації, параноя), депресія, ажитация, незвичайні сновидіння, нічні кошмари;

частота невідома: манія, психотичні реакції з самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій.

З боку нервової системи:*

часто: головний біль, запаморочення;

нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку);

рідко: конвульсії, парестезії;

частота невідома: міоклонус, сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія (втрата смаку), синкопе, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

З боку органів зору:*

рідко: зорові порушення, такі як затуманення зору, нечіткість зору;

частота невідома: тимчасова втрата зору.

Були повідомлення про випадки відшарування сітківки (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів слуху та вушного лабіринту:*

нечасто: вертиго;

рідко: порушення слуху;

частота невідома: порушення слуху, втрата слуху.

*З боку серця**:*

рідко: тахікардія, відчуття серцебиття;

частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може привести до зупинки серця, шлуночкова тахікардія (*torsade de pointes*) спостерігались переважно для пацієнтів з факторами ризику подовження QT інтервалу, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування» (Подовження інтервалу QT) та розділ «Передозування»).

*Васкулярні розлади**:*

часто: флебіт;

рідко: гіпотензія.

З боку органів дихання:

нечасто: диспное;

частота невідома: бронхоспазм, алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто: діарея, нудота, блювання;

нечасто: болі в животі, диспепсія, здуття живота, запори;

частота невідома: геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

часто: підвищення показників печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП);

нечасто: підвищення білірубіну крові;

частота невідома: жовтяниця та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями, гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз;

частота невідома: гіперпигментація шкіри, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса — Джонсона, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS, рідко зустрічається), локалізований висип на шкірі, спричинений лікарськими засобами (див. розділ «Особливості застосування»), ексудативна

багатоформна еритема, реакції фоточутливості, лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит.

Реакції з боку шкіри та слизових оболонок іноді можуть виникати навіть після застосування першої дози.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:*

нечасто: артралгія, міалгія;

рідко: ураження сухожиль, у тому числі їх запалення (тендиніт, наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію *gravis*;

частота невідома: рабдоміоліз, розрив сухожилля (наприклад, ахіллового), розриви зв'язок, розриви м'язів, артрит.

З боку нирок та сечовивідної системи:

нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові;

рідко: гостра ниркова недостатність (наприклад, унаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади:*

Часто: реакції у місці інфузії (біль, почервоніння);

нечасто: астенія;

рідко: підвищення температури тіла (пірексія);

частота невідома: біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються з прийомом фторхінолону, напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявності факторів ризику, виникали тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму (у тому числі тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху).

** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх

законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Розчин для інфузій Флоксіум[®] не слід змішувати з гепарином або лужними розчинами (наприклад гідрокарбонатом натрію). Перелік розчинів, які є сумісними з препаратом – див. розділ «Особливі заходи безпеки».

Упаковка. По 100 мл у пляшці; по 1 пляшці у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Галичфарм», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

ПАТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8.

Заявник. ПАТ «Київмедпрепарат», Україна.

Місцезнаходження заявника. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.