

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ФЛОКСІУМ<sup>0</sup>**

**(FLOXIUM)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* левофлоксацин;

1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату у перерахуванні на левофлоксацин – 500 мг;

*допоміжні речовини:* кросповідон (поліпласдон XL), целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, тальк, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), натрію лаурилсульфат, натрію крохмальгліколят (тип А), кальцію стеарат, суміш для покриття «Opadry II Yellow» 33G22507 (містить: триацетин; гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); поліетиленгліколь; заліза оксид жовтий (E 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою кремувато-жовтого кольору, овальної форми з двоопуклою поверхнею, з рискою з одного боку таблетки та тисненням «КМП» з іншого боку. На поперечному зрізі помітне ядро жовтуватого кольору.

## **Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Левофлоксацин характеризується широким спектром антибактеріальної дії. Бактерицидний ефект забезпечується завдяки пригніченню левофлоксацином бактеріального ферменту ДНК-гірази, який належить до II типу топоізомераз. Результатом такого пригнічення є неможливість переходу бактеріальної ДНК зі стану релаксації у надскручений стан, що, зі свого боку, робить неможливим подальший поділ (розмноження) бактеріальних клітин. Спектр активності препарату Флоксіум<sup>0</sup> включає грамполозитивні, грамнегативні бактерії разом із

неферментуючими бактеріями.

### Зазвичай чутливі види

Грампозитивні аероби: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливі, *Staphylococcus saprophyticus* *Streptococci, group C and G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Грамнегативні аероби: *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаероби: *Peptostreptococcus*.

Інші: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

### Види з можливою набутою резистентністю

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метицилінчутливі, коагулазонегативні *Staphylococcus spp.*

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

Анаероби: *Bacteroides fragilis*.

### Природно резистентні штами

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecium*.

### Механізм розвитку резистентності

Стійкість до левофлоксацину розвивається у вигляді ступеневої мутації сайту-мішені в обох типів топоізомерази II, ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми резистентності, такі як проникність (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*), і механізми відтоку можуть також впливати на чутливість до левофлоксацину.

Спостерігається перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами. З огляду на механізм дії, не існує жодної перехресної резистентності між левофлоксацином та іншими класами антибактеріальних засобів.

Межові концентрації (*Breakpoint*) антибіотика (або граничні значення діаметра зони пригнічення росту мікроорганізму).

EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) рекомендує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) левофлоксацину для визначення чутливості від опосередковано чутливих організмів та опосередковано резистентних мікроорганізмів, представлених у таблиці 1 за даними тестування МІК (мг/л).

Клінічно визначені EUCAST МІК для левофлоксацину (версія 2.0, 2012-01-01)

Збудник	Чутливий	Резистентний
<i>Ентеробактерії</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 мг/л	>2 мг/л
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 мг/л	>1 мг/л
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 мг/л	>1 мг/л
Граничні значення, не пов'язані з видом <sup>4</sup>	≤1 мг/л	>2 мг/л

1. Граничні значення левофлоксацину, пов'язані з лікуванням високими дозами.
2. Можливий низький рівень резистентності до фторхінолонів (МІК ципрофлоксацину 0,12-0,5 мг/л), але немає жодних доказів того, що така резистентність має клінічне значення при інфекціях дихальних шляхів, спричинених *H. influenzae*.
3. Штами зі значеннями МІК, вищими від чутливої межової концентрації, дуже рідкісні або про них поки що не повідомляли. Тести ідентифікації і чутливість до антибіотиків на будь-який такий ізолят необхідно повторити і, якщо результат буде підтверджено, ізолят необхідно направити до довідкової лабораторії. Доки існують дані, що свідчать про клінічну реакцію для підтверджених ізолятів з МІК вище поточної резистентної контрольної точки, про них необхідно повідомляти.
4. Контрольні точки застосовують для оральної дози 500 мг x 1 до 500 мг x 2 та внутрішньовенної дози 500 мг x 1 до 500 мг x 2.

Поширеність резистентності може варіювати географічно та з часом для окремих видів, тому локальна інформація щодо резистентності дуже важлива, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності слід вдатися до експертної консультації, коли локальна поширеність резистентності є такою, що доцільність застосування засобу, принаймні відносно деяких видів інфекцій, залишається під питанням.

#### Фармакокінетика.

Всмоктування. Прийнятий перорально, левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність становить 99-100 %. Вживання їжі дещо впливає на його всмоктування. Стабільні показники досягаються протягом 48 годин після застосування 500 мг 1-2 рази на добу.

Розподіл. Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Середній об'єм розподілу левофлоксацину становить близько 100 л після одноразової і повторної дози 500 мг, що вказує на добрий розподіл у тканинах організму.

Кумуляційний ефект левофлоксацину при дозуванні 500 мг 1 раз на добу не має клінічного значення і може бути знехтуваний. Існує незначна, але передбачувана його кумуляція при дозуванні 500 мг 2 рази на добу. Стабільні показники розподілу досягаються протягом 3 діб.

Розподіл у слизовій бронхів і секреті бронхіального епітелію. Максимальна концентрація левофлоксацину у слизовій бронхів та секреті бронхіального епітелію при дозі вище 500 мг per os становить 8,3 та 10,8 мкг/мл відповідно.

Розподіл у тканині легенів. Максимальна концентрація левофлоксацину у тканині легенів

при дозі понад 500 мг per os становить приблизно 11,3 мкг/мл та досягається протягом 4-6 годин після введення. Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

Розподіл у рідині пухирів. Максимальна концентрація левофлоксацину в рідині пухирів після прийому 500 мг 1 та 2 рази на добу становить 4,0 та 6,7 мкг/мл відповідно.

Розподіл у спинномозковій рідині. Левофлоксацин погано проникає у спинномозкову рідину.

Розподіл у тканини простати. Після перорального прийому 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати становлять 8,7 мкг/мл, 8,2 мкг/мл та 2 мкг/мл відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середнє співвідношення концентрації у простаті/плазмі – 1,84.

Концентрація у сечі. Середня концентрація левофлоксацину протягом 8-12 годин після одноразової дози 150 мг, 300 мг або 500 мг per os становить 44 мкг/мл, 91 мкг/мл, 200 мкг/мл відповідно.

Метаболізм. Левофлоксацин метаболізується незначною мірою, його метаболітами є дисметил-левофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється із сечею.

Виведення. Після орального введення левофлоксацин виводиться з плазми дуже повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення здійснюється в основному нирками (понад 85 % введеної дози). Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

Левофлоксацин підлягає лінійній фармакокінетиці в діапазоні від 50 до 600 мг.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Флоксіум<sup>0</sup> показано для лікування у дорослих інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- гострий бактеріальний синусит;
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включно із бронхітом;
- негоспітальна пневмонія;
- неускладнений цистит;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин.

У разі лікування вищезазначених інфекцій препарат застосовують лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для початкового лікування даних інфекцій, неможливе;

- ускладнені інфекції сечовидільного тракту (у тому числі гострий пієлонефрит);
- хронічний бактеріальний простатит;
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та лікування.

Флоксіум<sup>0</sup> у даній лікарській формі (таблетки) можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування препаратом Флоксіум<sup>0</sup>, розчин для інфузій.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до левофлоксацину, до інших фторхінолонів або до будь-якого компонента препарату.

Епілепсія.

Ушкодження сухожилля, пов'язане з попереднім застосуванням фторхінолонів.

Дитячий вік.

Період вагітності та годування груддю.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин

*Солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній та алюміній, диданозин.*

Всмоктування левофлоксацину значно зменшується, коли одночасно з ним приймати солі заліза та антациди, що містять магній чи алюміній, або диданозин (лише для форм, які містять буферні агенти алюмінію або магнію). Одночасне застосування фторхінолонів з мультивітамінами, які містять цинк, призводить до зниження їх абсорбції при пероральному прийомі.

Таблетки слід приймати не менше ніж через 2 години після застосування препаратів, що містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза або антациди, що містять магній або алюміній. Кальцію карбонат мінімально впливав на абсорбцію левофлоксацину при пероральному застосуванні.

#### *Сукральфат*

Біодоступність левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні препарату із сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і левофлоксацин, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому таблеток Флоксіум<sup>0</sup>.

*Теofilін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)*

Не було виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів із теофіліном, НПЗП та іншими агентами, які зменшують судомний поріг.

Концентрація левофлоксацину при 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 при наявності циметидину на 24 %, пробенециду – на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак у дослідженні статистично значущі кінетичні відмінності не мали клінічної значимості.

Слід з обережністю призначати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам з нирковою недостатністю.

#### *Інші препарати*

Відомо, що на фармакокінетику левофлоксацину не було спричинено ніякого клінічно значущого впливу при застосуванні левофлоксацину разом із карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

#### *Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби*

##### *Циклоспорин*

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

##### *Антагоністи вітаміну К*

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад із варфарином) повідомляли про підвищення міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС) і/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції.

##### *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 та антипсихотичні засоби), див. розділ «Особливості застосування».

##### *Інша значуща інформація*

Не відмічається впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є маркерним субстратом для ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

##### *Вживання їжі*

Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таким чином, таблетки препарату Флоксіум® можна приймати незалежно від вживання їжі.

### **Особливості застосування.**

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, які в минулому мали серйозні побічні реакції при використанні засобів, що містять хінолони або фторхінолони. Лікування цих пацієнтів слід починати тільки при 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 впливали на різні системи організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психічну та органи чуття). У разі появи ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції застосування лікарського засобу слід негайно припинити і звернутися за консультацією до лікаря.

#### *Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність клапана серця*

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, а також регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Відомо про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), а також випадки регургітації/недостатності 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 і 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, наприклад:

§ фактори ризику як аневризми та дисекції аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;

§ фактори ризику аневризми та дисекції аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;

§ фактори ризику регургітації/недостатності серцевого клапана: 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 чи нижніх кінцівок.

#### *Метицилінрезистентний S. aureus*

Для метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) існує дуже висока імовірність корезистентності до фторхінолонів, у тому числі до левофлоксацину. У зв'язку з цим левофлоксацин не рекомендований для лікування інфекцій, відомим чи підозрюваним збудником яких є MRSA, за винятком випадків, коли результати лабораторних тестів підтвердили чутливість збудника до левофлоксацину.

Левофлоксацин можна застосовувати для лікування гострого бактеріального синуситу та загострення хронічного бронхіту, якщо ці інфекції були діагностовано відповідним чином.

Резистентність до фторхінолонів у *E. coli* (частішого збудника інфекцій сечовивідних шляхів) варіює у різних країнах. При призначенні фторхінолонів слід враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

У разі легеневої форми сибірської виразки застосування препарату ґрунтується на даних сприйнятливості *in vitro Bacillus anthracis* та експериментальних даних на тваринах, а також на обмежених даних застосування людям. Лікарі повинні враховувати національні та/або міжнародні документи консенсусу щодо лікування сибірської виразки.

#### *Тендиніт та розрив сухожиль.*

При лікуванні хінолонами рідко можливе виникнення тендиніту, що може призводити до розриву сухожиль, включаючи ахіллове сухожилля. Тендиніти і розриви сухожиль, іноді білатеральні, можуть виникати через 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами. Повідомлялося про виникнення тендинітів і розривів сухожиль 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, забезпечивши іммобілізацію сухожилля) (див. розділ «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

#### *Захворювання, спричинені Clostridium difficile*

Діарея, особливо тяжка, персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування (до декількох тижнів після завершення курсу лікування) препаратом може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найтяжчою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникає підозра на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату і якнайшвидше розпочати підтримувальну терапію, а якщо необхідно – специфічну терапію (наприклад, пероральний прийом ванкомицину).

Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

### *Пацієнти, схильні до судом*

Левовфлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Як і інші хінолони, Флоксіум® слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього НПЗП або препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи 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 моніторити можливе виникнення гемолізу.

### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

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

### *Реакції підвищеної чутливості*

Левовфлоксацин може час від часу спричинювати серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»). У цьому випадку пацієнтам слід припинити лікування негайно і звернутися до лікаря.

### *Тяжкі реакції з боку шкіри.*

При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса — Джонсона (ССД), та медикаментозну реакцію з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути летальними. Перед початком лікування пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми виражених шкірних реакцій та ретельно 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 пацієнта виникли такі реакції, як ССД, ТЕН або DRESS, то такому пацієнту ні в якому разі не слід повторно призначати лікування левофлоксацином.

### *Зміна рівня глюкози у крові*

При застосуванні хінолонів, особливо пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які одночасно приймають пероральні гіпоглікемічні засоби (у тому числі глібенкламід) або інсулін, повідомляли про зміни рівня глюкози у крові (як гіперглікемія, так і гіпоглікемія). Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, необхідно контролювати рівень цукру в крові.

### *Профілактика фотосенсибілізації*

Повідомляли про випадки фотосенсибілізації при застосуванні левофлоксацину. З метою її уникнення пацієнтам не рекомендується піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, лампи штучного УФ - випромінювання, солярій) під час прийому левофлоксацину та протягом 48 годин після припинення застосування препарату.

#### *Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К*

Внаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (протромбіновий час/МНС) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, із варфарином), за коагуляційними тестами слід спостерігати, якщо ці лікарські засоби застосовують одночасно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Психотичні реакції*

Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи левофлоксацин.

У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому одноразової дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У разі, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів.

Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

#### *Подовження інтервалу QT*

Слід з обережністю застосовувати Флоксіум<sup>0</sup> пацієнтам із 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, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотичні засоби);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки молодшого віку можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, тому необхідно дотримуватися обережності при застосуванні левофлоксацину таким категоріям пацієнтів (див. розділи «Взаємодія із іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози»; «Пацієнти літнього віку»; «Передозування», «Побічні реакції»).

#### *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.

### *Гепатобіліарні порушення*

При прийомі левофлоксацину повідомляли про випадки некротичного гепатиту аж до печінкової недостатності, що становить загрозу для життя, 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, чорна сеча, свербіж або біль у ділянці живота.

### *Загострення міастенії гравіс*

Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із міастенією гравіс. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційний період повідомляли про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність підтримки дихання, у пацієнтів з міастенією гравіс і левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із міастенією гравіс в анамнезі.

### *Розлади зору*

Є повідомлення (22 повідомлення у світі) про розвиток відшарування сітківки при застосуванні антибіотиків фторхінолонового ряду.

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами», «Побічні реакції»).

### *Суперінфекція*

При застосуванні левофлоксацину, особливо довготривалому, можливий ріст резистентних мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно вжити належних заходів.

### *Вплив на лабораторні дослідження*

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати аналізу на опіати за допомогою більш специфічних методів.

Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, тому можливий хибнонегативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

### *Допоміжні речовини (лактоза)*

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Період вагітності. Дані щодо застосування левофлоксацину вагітним жінкам обмежені.

Через відсутність досліджень за участю людей і можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, Флоксіум<sup>0</sup> протипоказано призначати вагітним та жінкам, які годують груддю.

Якщо під час лікування препаратом Флоксіум<sup>0</sup> установлюється вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Період годування груддю. Флоксіум<sup>0</sup> протипоказаний до застосування в період годування груддю.

Інформації щодо виділення левофлоксацину у грудне молоко недостатньо, хоча інші фторхінолони екскретуються в грудне молоко. Через відсутність досліджень за участю людей і можливе ушкодження фторхінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, Флоксіум<sup>0</sup> не можна призначати жінкам, які годують груддю.

Фертильність.

Левофлоксацин не призводив до розладів фертильності та репродуктивної функції у щурів.

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

Пацієнтам, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами, слід враховувати можливі небажані реакції з боку нервової системи (запаморочення/вертиго, заклопотаність, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, розлади процесів руху).

### **Спосіб застосування та дози.**

Таблетки Флоксіум<sup>0</sup> приймають 1–2 рази на добу. Доза залежить від типу, тяжкості інфекції та чутливості ймовірного збудника.

Флоксіум<sup>0</sup> у даній лікарській формі (таблетки) можна застосовувати для завершення курсу терапії пацієнтам, які продемонстрували поліпшення у процесі первинного лікування препаратом Флоксіум<sup>0</sup>, розчин для інфузій, використовуючи при цьому такі ж дози.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби і становить не більше 14 днів. Рекомендовано продовжувати застосування препарату принаймні протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Таблетки Флоксіум<sup>0</sup> слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Для зручності дозування таблетку можна розділити по рисці для поділу. Приймати таблетки можна незалежно від вживання їжі.

Препарат треба застосовувати щонайменше за 2 години до або після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, диданозину (лише для форм, які містять алюміній або магній у буферних засобах) та сукральфату (див. розділ «Взаємодія з

іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Таблиця 2

Рекомендоване дозування для дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, із кліренсом креатиніну понад 50 мл/хв

Показання	Добова доза (залежно від тяжкості), мг	Кількість прийомів на добу	Тривалість лікування (залежно від тяжкості)
Гострий бактеріальний синусит	500	1	10-14 днів
Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, в тому числі бронхіту	500	1	7-10 днів
Негоспітальна пневмонія	500	1-2	7-14 днів
Гострий пієлонефрит	500	1	7-10 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	500	1	7-14 днів
Неускладнений цистит	250	1	3 дні
Хронічний бактеріальний простатит	500	1	28 днів
Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	500	1-2	7-14 днів
Легенева форма сибірської виразка	500	1	8 тижнів

Особливі популяції

Таблиця 3

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок із кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв

	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
Кліренс креатиніну	перша доза - 250 мг	перша доза - 500 мг	перша доза - 500 мг
50-20 мл/хв	наступні - 125 мг/24 годин	наступні - 250 мг/24 години	наступні - 250 мг/12 години
19-10 мл/хв	наступні - 125 мг/48 годин	наступні - 125 мг/24 години	наступні - 125 мг/12 години

<10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД <sup>1</sup> )	наступні - 125 мг/48 годин	наступні - 125 мг/24 години	наступні - 125 мг/24 години
---	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

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

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується в печінці та виводиться переважно нирками.

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

*Діти.* Флоксіум<sup>0</sup> протипоказаний для застосування дітям та підліткам через ризик пошкодження суглобового хряща.

### **Передозування.**

Симптоми передозування левофлоксацину - це порушення з боку центральної нервової системи (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади); реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок; можливе подовження інтервалу - QT. Можливі галюцинації та тремор.

*Лікування:* симптоматичне. Варто передбачити моніторинг ЕКГ, оскільки можлива пролонгація інтервалу QT. Для захисту слизової шлунку застосовують антацидні засоби. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Немає жодних специфічних антидотів.

### **Побічні реакції.**

Частоту побічних ефектів визначали за допомогою таких критеріїв: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $>1/100$  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 гриби роду *Candida*, проліферація інших резистентних мікроорганізмів.

#### *З боку системи крові та лімфатичної системи:*

нечасто: лейкопенія, еозинофілія;

рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія;

частота невідома: агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія.

### *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.

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, паранойя), депресія, ажитація, незвичайні сновидіння, нічні жахи;

частота невідома: 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;

невідомо: сенсорна або сенсомоторна периферична нейропатія, паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевізія (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: дзвін у вухах, втрата слуху.

### *З боку серця \*\*:*

рідко: тахікардія, відчуття серцебиття;

частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця, шлуночкова тахікардія *torsade de pointes* (спостерігалися переважно у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування. Подовження інтервалу QT» та «Передозування»).

### *Васкулярні розлади\*\*:*

рідко: артеріальна гіпотензія.

### *З боку дихальної системи:*

нечасто: бронхоспазм;

частота невідома: диспное, алергічний пневмоніт.

### *З боку шлунково-кишкового тракту:*

часто: діарея, нудота, блювання;

нечасто: біль у животі, диспепсія, здуття живота, запор;

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: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), 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 мультиформна еритема, реакції фоточутливості, лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит.

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

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

нечасто: артралгія, міалгія;

рідко: ураження сухожилля, 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 сечовидільної системи:*

нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові;

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

### *Загальні розлади\*:*

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 із 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 впливали на різні системи організму (у тому числі тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втрома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху).

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

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 5 або 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

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