

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____
Реєстраційне посвідчення
№ _____

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ФЛОКСІУМ
(FLOXIUM)

Склад:

діюча речовина: левофлорксацин;

100 мл препарату містять: левофлорксацину гемігідрату 512,46 мг, у перерахуванні на левофлорксацин - 500,0 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТС J01M A12.

Клінічні характеристики.

Показання.

Бактеріальні запальні процеси у дорослих, спричинені бактеріями, чутливими до левофлорксацину: запалення легенів, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрити), інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левофлорксацину або до інших хінолонів, епілепсія, хворі зі скаргами на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів; дитячий вік, вагітність, період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Флорксіум слід використати негайно (протягом 3 годин) після перфорації гумової пробки.

При кімнатному освітленні розчин для внутрішньовенного введення можна зберігати не більше 3 діб в незахищеному від світла місці. Захист від світла при інфузії не потрібний. З урахуванням біологічної еквівалентності пероральної та парентеральної форм можливе однакове дозування.

Дозування залежить від виду і тяжкості інфекції.

Для лікування дорослих з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хв, зазвичай рекомендують такі дози препарату:

Показання	Добова доза	Кількість введень на добу
Негоспітальні пневмонії	500 мг	1-2 рази
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів включно з пієлонефритом	250 мг*	1 раз
Хронічний бактеріальний простатит**	500 мг**	1 раз
Інфекції шкіри і м'яких тканин	500 мг	1-2 рази

* слід розглядати доцільність збільшення дози у випадках тяжкої інфекції (це посилення стосується лише розчинів для інфузій);

** відповідно до стану пацієнта через декілька днів можливий перехід від початкового внутрішньовенного введення до перорального прийому з тим самим дозуванням.

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, для хворих з порушеною функцією нирок доза повинна бути зменшена.

Дозування для дорослих пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить менше 50 мл/хв:

Кліренс креатиніну	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції та нозологічної форми)		
	250 мг/24 години	500 мг/24 години	500 мг/12 годин
50-20 мл/хв	перша доза: 250 мг; наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг; наступні: 250 мг/24 год	перша доза: 500 мг; наступні: 250 мг/12 год
19-10 мл/хв	перша доза: 250 мг; наступні: 125 мг/48 год	перша доза: 500 мг; наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг; наступні: 125 мг/12 год
<10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД*)	перша доза: 250 мг; наступні: 125 мг/48 год	перша доза: 500 мг; наступні: 125 мг/24 год	перша доза: 500 мг; наступні: 125 мг/24 год

* після 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 в печінці.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби в корекції дози.

Флоксіум вводять внутрішньовенно повільно, шляхом краплинної інфузії. Тривалість введення однієї пляшки Флоксіуму повинна становити не менше 60 хв.

Відповідно до стану пацієнта через кілька днів можливим є перехід від внутрішньовенного введення до перорального прийому з тим же дозуванням.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, рекомендується продовжувати лікування препаратом Флоксіум принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Побічні реакції.

Побічні реакції, описані відповідно до класів систем органів MedRA, наведені нижче.

Частота визначається, виходячи з наступного умовного позначення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); дуже рідко ($\leq 1/10000$); невідомо (не може бути оцінена, виходячи з наявних даних).

Для кожної категорії частоти побічні ефекти розташовані у порядку зменшення їхнього ступеня тяжкості.

Інфекції та інвазії

Нечасто: мікози та проліферація інших резистентних мікроорганізмів.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: лейкопенія, еозинофілія.

Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Дуже рідко: агранулоцитоз.

Невідомо: панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи

Дуже рідко: анафілактичний шок (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Невідомо: підвищена чутливість (гіперчутливість) (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади метаболізму та харчування

Нечасто: анорексія.

Дуже рідко: гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет (див. розділ «Особливості застосування»).

Психічні розлади

Нечасто: безсоння, знервованість.

Рідко: психотичні розлади, депресія, сплутаність свідомості, тривожність, ажитація, занепокоєність.

Дуже рідко: психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації.

З боку нервової системи

Нечасто: запаморочення, головний біль, сонливість.

Рідко: конвульсії, тремор, парестезія.

Дуже рідко: сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку), включаючи агеvзію (втрата смаку), паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху).

З боку органів зору

Дуже рідко: зорові порушення.

З боку слуху та вушного лабіринту

Нечасто: вертиго.

Дуже рідко: порушення слуху.

Невідомо: дзвін у вухах.

Серцеві розлади

Рідко: тахікардія.

Невідомо: подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділ «Особливості застосування» «Подовження інтервалу QT» та розділ «Передозування»).

Васкулярні розлади

Рідко: гіпотензії.

Дихальні, грудні та медіастинальні розлади

Рідко: бронхоспазми, диспное.

Дуже рідко: алергічний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: діарея, нудота.

Нечасто: блювання, біль у животі, диспепсія, здуття живота, запори.

Рідко: геморагічна діарея, що в дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт.

Гепатобіліарні розлади

Часто: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП).

Нечасто: підвищення білірубіну крові.

Дуже рідко: гепатит.

Невідомо: повідомлялося про випадки жовтяниці та тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасто: висипання, свербіж.

Рідко: уртикарія.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання.

Невідомо: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, гіпергідроз.

Іноді можуть виникати шкірно-слизові реакції, навіть після прийому першої дози.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини

Рідко: ураження сухожилів (див. розділ «Особливості застосування»), у тому числі їх запалення (тендиніт) (наприклад, ахіллового сухожилля), артралгія, міалгія.

Дуже рідко: розрив сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»). Ця небажана побічна дія може виявитися протягом 48 годин від початку лікування та уразити ахіллове сухожилля обох ніг. Можлива м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на тяжку міастенію *gravis*.

Невідомо: ураження мускулатури (рабдоміоліз).

З боку нирок та сечовидільної системи

Нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові.

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

Загальні розлади та стани у місці введення препарату

Нечасто: астенія.

Дуже рідко: пірексія.

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

Серед інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються з прийомом фторхінолонів, наступні:

- екстрапірамідні симптоми та інші порушення координації рухів;
- гіперсенситивний васкуліт;
- напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

Передозування.

Найважливіші симптоми передозування Флоксіуму передбачаються з боку центральної нервової системи (сплутаність та порушення свідомості, запаморочення, судомні напади). При застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігається подовження QT-інтервалу. У випадках передозування проводиться ретельне спостереження за пацієнтом, включаючи ЕКГ-моніторинг.

Лікування - симптоматичне.

Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або ХАПД, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму. Не існує жодних специфічних антидотів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний вагітним та жінкам, які годують груддю.

Діти.

Препарат протипоказаний дітям, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Особливості застосування.

При дуже тяжкому перебігу запалення легенів, спричиненому пневмококами, препарат Флоксіум може не дати оптимального терапевтичного ефекту.

Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть вимагати комбінованої терапії.

Тривалість введення

Рекомендована тривалість введення становить щонайменше 60 хв. для 500 мг розчину для інфузій препарату Флоксіум. Стосовно офлоксацину відомо, що під час інфузій може відзначатися тахікардія та тимчасове збільшення 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 слід негайно припинити.

Тендиніт та розриви сухожилля

Рідко можуть траплятися випадки тендиніту. Найчастіше це стосується ахіллового сухожилля та може призвести до розриву сухожилля. Ризик тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку та в пацієнтів, що приймають кортикостероїди. Тому необхідним є ретельне спостереження за такими пацієнтами, якщо їм призначають препарат Флоксіум. Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем, якщо вони відзначають симптоми появи тендиніту. При підозрі на тендиніт лікування препаратом Флоксіум слід негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля).

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час чи після лікування препаратом Флоксіум, може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити інфузію препарату Флоксіум, і пацієнтів слід без затримки лікувати підтримуючими засобами та призначити специфічну терапію (наприклад, пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Розчин для інфузій Флоксіум протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Препарат, як інші хіноліни, слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з попередніми ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, чи ліками, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку появи конвульсій лікування левофлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними чи 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.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

Левофлоксацин може викликати серйозні, потенційно фатальні 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 і звернутися до лікаря.

Гіпоглікемія

Як у випадку з усіма хінолонами, повідомлялося про випадки гіпоглікемії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували супутню терапію гіпоглікемічними засобами перорально (наприклад, глібенкламідом) чи інсуліном. Рекомендується ретельне спостереження за рівнем 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 впливу сильних сонячних променів чи штучного ультрафіолетового випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій).

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Внаслідок можливого збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/або кровотечі у пацієнтів, які приймали Флоксіум у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, 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

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після одноразового прийому левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами чи 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, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія);
- пацієнти літнього віку;
- захворювання серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» («Пацієнти літнього віку»), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Периферична нейропатія

Повідомлялося про сенсорну чи сенсомоторну периферичну нейропатію, що швидко розвивалася, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігалися симптоми нейропатії, 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, в основному у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад, сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід

порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж чи біль у ділянці живота.

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

Пацієнтам, які керують транспортними засобами, працюють з машинами та механізмами, слід враховувати можливі небажані ефекти з боку нервової системи (запаморочення, ступор, сонливість, сплутаність свідомості, розлади зору та слуху, розлади процесів руху, також під час ходьби).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на препарат Флоксіум

Теофілін, фенбуфен чи подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби

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 агентами, які зменшують судомний поріг. Концентрація левофлоксацину у присутності 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 присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це пов'язано з тим, що обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлоксацину. Однак не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю одночасно застосовувати левофлоксацин з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Інша інформація

Не було виявлено ніякого клінічно значущого впливу на фармакокінетику левофлоксацину при прийомі левофлоксацину разом з наступними лікарськими засобами: карбонатом кальцію, дигоксином, глібенкламідом, ранітидином.

Вплив препарату Флоксіум 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/міжнародне нормалізоване співвідношення) і/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, які відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди). (Див. розділ «Особливості застосування» «Подовження інтервалу QT»).

Фармакологічні властивості.

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

Механізм дії

Як антибактеріальний препарат групи фторхінолонів, левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та на топоізомеразу IV.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові (C_{max}) чи площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та мінімальної інгібуючої (пригнічувальної) концентрації (МІК(МПК)).

Механізм резистентності

Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyr-A*. *In vitro* існує перехресна резистентність між левофлоксацином та іншими фторхінолонами.

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

Граничні значення

Рекомендовані Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) граничні значення МІК для левофлоксацину, що відокремлюють чутливі мікроорганізми від організмів проміжно чутливих (помірно резистентних) та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлені у нижченаведеній таблиці тестування МІК (мг/л).

Клінічні граничні значення МІК EUCAST для левофлоксацину (20.06.2006):

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</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>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Граничні значення, не пов'язані з видами ³	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹Граничне значення МІК між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми було збільшено з 1,0 до 2,0 з метою стримання росту диких штамів цього мікроорганізму, що демонструють варіабельність даного параметра. Граничні значення стосуються терапії високих доз.

²Штами з величинами МІК вище граничного значення між чутливими та проміжно чутливими (помірно резистентними) штамми є дуже рідкісними або про них ще не повідомлялося. Тести на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-якому такому ізоляті слід повторити, та якщо результат буде підтверджено, надіслати ізолят у довідкову лабораторію.

³Граничні значення МІК, не пов'язані з видами, були визначені переважно виходячи з даних фармакокінетики/фармакодинаміки, та є незалежними від розподілу МІК певних видів. Вони використовуються лише для видів, яким не було визначене конкретне для виду граничне значення, та не використовуються для видів, де тестування на чутливість не рекомендується чи для яких існує недостатньо доказів щодо сумнівних видів (*Enterococcus*, *Neisseria*, грам-негативні анаероби).

Рекомендовані CLSI (Інститутом клінічних та лабораторних стандартів, раніше - NCCLS) граничні значення МІК для левофлоксацину, що відділяють чутливі від проміжно чутливих організмів, та проміжно чутливі від резистентних організмів, представлені у нижченаведеній таблиці, для тестування МІК (мкг/мл) чи диско-дифузного методу (діаметр зони [мм] з

використанням диска з левофлоксацином 5 мкг).

Рекомендовані CLSI граничні значення МІК та диско-дифузного методу для левофлоксацину (M100-S17, 2007):

Патоген	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Не <i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ¹	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Бета-гемолітичний <i>Streptococcus</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм

¹Відсутність чи рідкісне поширення резистентних штамів попередньо виключає визначення будь-яких інших категорій результатів, крім «чутливі». Для штамів, що дають результати, які свідчать про «нечутливу» категорію, ідентифікація організмів та результати тестів на антимікробну чутливість повинні бути підтверджені довідковою лабораторією, використовуючи еталонний метод розведень CLSI.

Антибактеріальний спектр

Поширеність резистентності може варіювати географічно та за часом для вибраних видів; бажано отримати локальну інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності слід звернутися за порадою до спеціаліста у випадку, коли місцева поширеність резистентності є такою, що корисність препарату, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії

*Staphylococcus aureus** метицилінчутливий, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, група C і G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**

Аеробні грамнегативні бактерії

Burkholderia cepacia **, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *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, *Staphylococcus coagulase spp.*

Аеробні грамнегативні бактерії

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

Анаеробні бактерії

Bacteroides fragilis, *Bacteroides ovatus***, *Bacteroides thetaiotamicron***, *Bacteroides vulgatus***.
*Clostridium difficile***.

* Клінічна ефективність була продемонстрована для чутливих ізолятів у затверджених клінічних показаннях.

** Природна проміжна чутливість.

Інші дані

Госпітальні інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, можуть потребувати комбінованої терапії.

Фармакокінетика

Абсорбція

Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування.

Після внутрішньовенного введення препарат накопичується у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті тканини легенів (концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові), сечі. У спинномозкову рідину левофлоксацин потрапляє погано.

Розподіл

Приблизно 30-40 % левофлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові. Кумуляційний ефект левофлоксацину при застосуванні 500 мг 1 раз на добу при багаторазовому застосуванні практично відсутній. Існує незначний, але передбачуваний кумуляційний ефект після застосування доз по 500 мг двічі на добу. Стабільний стан досягається протягом 3 днів.

Проникнення у тканини та рідини організму

Проникнення у слизову оболонку бронхів, бронхіальний секрет тканин легенів (БСТЛ)

C_{max} левофлоксацину у слизовій оболонці бронхів та бронхіальному секреті легенів після застосування 500 мг перорально становила 8,3 мкг/г та 10,8 мкг/мл відповідно. Ці показники досягалися протягом однієї години після прийому препарату.

Проникнення у тканини легенів

C_{max} левофлоксацину у тканинах легенів після застосування 500 мг перорально становила приблизно 11,3 мкг/г та досягалася через 4-6 годин після застосування препарату. Концентрація у легенях перевищує таку у плазмі крові.

Проникнення у вміст сечового міхура

C_{max} левофлоксацину 4,0-6,7 мкг/мл у вмісті сечового міхура досягалася через 2-4 години після застосування препарату у дозах 500 мг 1 чи 2 рази на добу відповідно.

Проникнення у цереброспінальну (спинномозкову) рідину

Левофлоксацин погано проникає у цереброспінальну рідину.

Проникнення у тканини простати

Після застосування 500 мг левофлоксацину 1 раз на добу протягом 3 днів середні концентрації у тканині простати досягали 8,7 мкг/г та 2,0 мкг/г відповідно через 2 години, 6 годин та 24 години; середній коефіцієнт концентрацій простата/плазма становив 1,84.

Концентрація у сечі

Середня концентрація у сечі через 8-12 годин після разового прийому перорально дози 150 мг, 300 мг чи 500 мг левофлоксацину становила 44 мг/л, 91 мг/л та 200 мг/л відповідно.

Біотрансформація

Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою, метаболітами є дисметиллевофлоксацин та левофлоксацин N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється із сечею. Левофлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хоральної структури.

Виведення

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

Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального застосування, що свідчить про те, що ці шляхи (пероральний та внутрішньовенний) є взаємозамінними.

Лінійність

Левофлоксацин слідує лінійній фармакокінетиці у діапазоні 50-600 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс, а період напіввиведення збільшується, як видно з нижченаведеної таблиці:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	<20	20-40	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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

прозорий розчин від жовтого до зеленувато-жовтого кольору.

Несумісність.

Розчин для інфузій Флоксіум не слід змішувати з гепарином чи лужними розчинами (наприклад, гідрокарбонатом натрію), з іншими лікарськими засобами, крім лікарських засобів, вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

Змішування з іншими розчинами для інфузій

Розчин для інфузій Флоксіум сумісний з наступними розчинами для інфузій:

0,9 % розчин хлориду натрію, 5 % моногідрат глюкози, 2,5 % декстроза у розчині Рінгера, багатоконпонентні розчини для парентерального харчування (амінокислоти, вуглеводи, електроліти).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 100 мл у пляшки скляні, укупорені пробками гумовими і ковпачками алюмінієвими. Кожну пляшку вкладають у пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник. ВАТ «Київмедпрепарат».

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

Виробник. ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез».

Місцезнаходження. Україна, 11700, м. Новоград-Волинський, вул. Житомирська, 38.

Дата останнього перегляду.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
№ _____
Регистрационное удостоверение
№ _____

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

ФЛОКСИУМ
(FLOXIUM)

Состав:

действующее вещество: левофлоксацин;

100 мл препарата содержат: левофлоксацина гемигидрата 512,46 мг, в пересчете на левофлоксацин – 500,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инфузий.

Фармакотерапевтическая группа.

Антибактериальные средства группы хинолонов. Фторхинолоны. Код АТС J01M A12.

Клинические характеристики.

Показания.

Бактериальные воспалительные процессы у взрослых, вызванные бактериями, чувствительными к левофлоксацину: воспаление легких, осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефриты), инфекции кожи и мягких тканей, хронический бактериальный простатит.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, эпилепсия, больные с жалобами на побочные реакции со стороны сухожилий после предыдущего применения хинолонов; детский возраст, беременность, период кормления грудью.

Способ применения и дозы.

Флоксиум следует использовать немедленно (на протяжении 3 часов) после перфорации резиновой пробки.

При комнатном освещении раствор для внутривенного введения можно хранить не более 3 суток в незащищенном от света месте. Защита от света при инфузии не нужна.

С учетом биологической эквивалентности пероральной и парентеральной форм возможно одинаковое дозирование.

Дозирование зависит от вида и тяжести инфекции.

Для лечения взрослых с нормальной функцией почек, у которых клиренс креатинина составляет свыше 50 мл/мин, обычно рекомендуют следующие дозы препарата:

Показания	Суточная доза	Количество введений в сутки
Негоспитальные пневмонии	500 мг	1-2 раза
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит	250 мг*	1 раз
Хронический бактериальный простатит**	500 мг**	1 раз
Инфекции кожи и мягких тканей	500 мг	1-2 раза

* следует рассматривать целесообразность увеличения дозы в случаях тяжелой инфекции (эта ссылка касается только растворов для инфузий);

** в соответствии с состоянием пациента через несколько дней возможен переход от начального внутривенного введения к пероральному приему с той же дозировкой.

Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно почками, для больных с нарушенной функцией почек доза должна быть уменьшена.

Дозирование для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек, у которых клиренс креатинина составляет меньше 50 мл/мин:

Клиренс креатинина	Режим дозирования (в зависимости от тяжести инфекции и нозологической формы)		
	250 мг/24 часа	500 мг/24 часа	500 мг/12 часов
50-20 мл/мин	первая доза: 250 мг; последующие: 125 мг/ 24 ч	первая доза: 500 мг; последующие: 250 мг/ 24 ч	первая доза: 500 мг; последующие: 250 мг/ 12 ч
19-10 мл/мин	первая доза: 250 мг; последующие: 125 мг/ 48 ч	первая доза: 500 мг; последующие: 125 мг/ 24 ч	первая доза: 500 мг; последующие: 125 мг/ 12 ч
<10 мл/мин (а также при гемодиализе и ХАПД*)	первая доза: 250 мг; последующие: 125 мг/ 48 ч	первая доза: 500 мг; последующие: 125 мг/ 24 ч	первая доза: 500 мг; последующие: 125 мг/ 24 ч

* после гемодиализа или хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) дополнительные дозы не нужны.

Дозирование для пациентов с нарушенной функцией печени. Коррекция дозы не нужна, поскольку левофлоксацин в незначительной степени метаболизируется в печени.

Дозирование для пациентов пожилого возраста. Если функция почек не нарушена, нет потребности в коррекции дозы.

Флоксиум вводят внутривенно медленно, путем капельной инфузии. Продолжительность введения одной бутылки Флоксиума должна составлять не меньше 60 мин.

Соответственно состоянию пациента через несколько дней возможен переход от внутривенного введения к пероральному приему с той же дозировкой.

Продолжительность лечения зависит от течения болезни. Как и при применении других антибактериальных средств, рекомендуется продолжать лечение препаратом Флоксиум по крайней мере на протяжении 48-72 часов после нормализации температуры тела или подтвержденного микробиологическими тестами уничтожения возбудителей.

Побочные реакции.

Побочные реакции описаны в соответствии с классами систем органов MedRA, приведенными ниже.

Частота определяется, исходя из следующего условного обозначения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10000$); неизвестно (не может быть оценена, исходя из существующих данных).

Для каждой категории частоты побочные эффекты расположены в порядке уменьшения их степени тяжести

Инфекции и инвазии

Нечасто: микозы и пролиферация других резистентных микроорганизмов.

Со стороны системы крови и лимфатической системы

Нечасто: лейкопения, эозинофилия.

Редко: тромбоцитопения, нейтропения.

Очень редко: агранулоцитоз.

Неизвестно: панцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилактический шок (см. раздел «Особенности применения»).

Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда появляться даже после приема первой дозы.

Неизвестно: повышенная чувствительность (гиперчувствительность) (см. раздел «Особенности применения»).

Расстройства метаболизма и питания

Нечасто: анорексия.

Очень редко: гипогликемия, особенно у пациентов, больных сахарным диабетом (см. раздел «Особенности применения»).

Психические расстройства

Нечасто: бессонница, нервозность.

Редко: психотические расстройства, депрессия, спутанность сознания, тревожность, агитация, беспокойство.

Очень редко: психотические реакции с самодеструктивным поведением, включая суицидальную направленность мышления или действий (см. раздел «Особенности применения»), галлюцинации.

Со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, головная боль, сонливость.

Редко: конвульсии, тремор, парестезия.

Очень редко: сенсорная или сенсомоторная периферическая нейропатия, дисгевзия (субъективное расстройство вкуса), включая агевзию (потеря вкуса), паросмия (нарушения обоняния), включая аносмию (отсутствие обоняния).

Со стороны органов зрения

Очень редко: зрительные нарушения.

Со стороны слуха и ушного лабиринта

Нечасто: вертиго.

Очень редко: нарушение слуха.

Неизвестно: звон в ушах.

Сердечные расстройства

Редко: тахикардия.

Неизвестно: удлинение интервала QT на ЭКГ (см. раздел «Особенности применения» «Удлинение интервала QT» и раздел «Передозировка»).

Васкулярные расстройства

Редко: гипотензии.

Дыхательные, грудные и медиастинальные расстройства

Редко: бронхоспазмы, диспноэ.

Очень редко: аллергический пневмонит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота.

Нечасто: рвота, боль в животе, диспепсия, вздутие живота, запоры.

Редко: геморрагическая диарея, что в очень редких случаях может свидетельствовать о энтероколите, включая псевдомембранозный колит.

Гепатобилиарные нарушения

Часто: повышение показателей печеночных энзимов (АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП).

Нечасто: повышение билирубина в крови.

Очень редко: гепатит.

Неизвестно: сообщалось о случаях желтухи и тяжелом поражении печени, включая случаи острой печеночной недостаточности, при приеме левофлоксацина, в основном у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд.

Редко: уртикария.

Очень редко: ангионевротический отек, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению.

Неизвестно: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, эксудативная мультиформная эритема, гипергидроз.

Иногда могут возникать кожно-слизистые реакции, даже после приема первой дозы.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Редко: поражения сухожилий (см. раздел «Особенности применения»), в том числе их воспаление (тендинит) (например, ахиллового сухожилия), артралгия, миалгия.

Очень редко: разрыв сухожилия (см. раздел «Особенности применения»). Эта нежелательная побочная реакция может проявиться в течение 48 часов от начала лечения и поразить ахилловое сухожилие обоих ног. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особое значение для больных тяжелой миастенией *gravis*.

Неизвестно: поражение мускулатуры (рабдомиолиз).

Со стороны почек и мочевыделительной системы

Нечасто: повышенные показатели креатинина в сыворотке крови.

Очень редко: острая почечная недостаточность (например, вследствие интерстициального нефрита).

Общие нарушения и состояния в месте введения препарата

Нечасто: астения.

Очень редко: пирексия.

Неизвестно: боль (включая боль в спине, груди и конечностях).

Среди других нежелательных побочных эффектов, которые ассоциируются с приемом фторхинолонов, следующие:

- экстрапирамидные симптомы и другие нарушения координации движений;
- гиперсенситивный васкулит;
- приступы порфирии у пациентов с наличием порфирии.

Передозировка.

Важнейшие симптомы передозировки Флорксиума предполагаются со стороны центральной нервной системы (спутанность и нарушение сознания, головокружение, приступы судорог).

При применении доз выше терапевтических наблюдается удлинение QT-интервала. В случаях передозировки проводится тщательное наблюдение за пациентом, включая

ЭКГ-мониторинг.

Лечение – симптоматическое.

Гемодиализ, в том числе перитонеальный диализ или ХАПД, не является эффективным для

выведения левофлоксацина из организма. Не существует никаких специфических антидотов.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препарат противопоказан беременным и женщинам, кормящим грудью.

Дети.

Препарат противопоказан детям, поскольку не исключено повреждение суставного хряща.

Особенности применения.

При очень тяжелом течении воспаления легких, вызванном пневмококками, препарат Флоксиум может не дать оптимального терапевтического эффекта.

Госпитальные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, могут требовать комбинированной терапии.

Длительность введения

Рекомендованная длительность введения составляет не менее 60 минут для 500 мг раствора для инфузий препарата Флоксиум. Относительно офлоксацина известно, что во время инфузий может отмечаться тахикардия и временное увеличение артериального давления. В редких случаях может наблюдаться как следствие резкое снижение артериального давления, циркуляторный коллапс. Если во время введения левофлоксацина (*l*-изомера офлоксацина) наблюдается выраженное снижение артериального давления, введение следует немедленно прекратить.

Тендинит и разрывы сухожилий

Редко могут быть случаи тендинита. Чаще всего это касается ахиллового сухожилия и может привести к разрыву сухожилия. Риск тендинита и разрыва сухожилий увеличивается у пациентов пожилого возраста и пациентов, которые принимают кортикостероиды. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами, если им назначают препарат Флоксиум. Пациентам следует проконсультироваться с врачом, если они отмечают симптомы проявления тендинита. При подозрении на тендинит лечение препаратом Флоксиум следует немедленно прекратить и начать должное лечение (например, обеспечив иммобилизацию сухожилия).

Заболевания, вызванные Clostridium difficile

Диарея, особенно в тяжелых случаях, персистирующая и/или геморрагическая, во время или после лечения препаратом Флоксиум, может быть симптомом болезни, вызванной *Clostridium difficile*, более тяжелой формой которой является псевдомембранозный колит. Если возникают подозрения на псевдомембранозный колит, следует немедленно прекратить инфузию препарата Флоксиум, и пациентов необходимо без задержки лечить поддерживающими препаратами и назначить специфическую терапию (например, пероральный прием ванкомицина). Средства, угнетающие моторику кишечника, противопоказаны в этой клинической ситуации.

Пациенты, склонные к судорогам

Раствор для инфузий Флоксиум противопоказан пациентам с эпилепсией в анамнезе. Препарат как другие хинолины, следует принимать с предельной осторожностью пациентам, склонным к судорогам, например, пациентам с предыдущими поражениями центральной нервной системы, при одновременной терапии фенбуфеном и подобными ему нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами или препаратами, повышающими судорожную готовность (снижают судорожный порог), такими как теofilлин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В случае появления конвульсий лечение левофлоксацином следует прекратить.

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с латентными или имеющимися дефектами активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут быть склонны к гемолитическим реакциям при лечении

антибактериальными средствами группы хинолонов, поэтому левофлоксацин им следует применять с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку левофлоксацин выводится в основном почками, нужна коррекция дозы для больных с ослабленной функцией почек (почечной недостаточностью) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Реакции повышенной чувствительности (гиперчувствительности)

Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально фатальные реакции повышенной чувствительности (например, ангионевротический отек вплоть до анафилактического шока) после применения начальной дозы (см. раздел «Побочные реакции»). В этом случае пациентам следует немедленно прекратить лечение и обратиться к врачу.

Гипогликемия

Как и в случае со всеми хинолонами, сообщалось о случаях гипогликемии, особенно у пациентов, больных сахарным диабетом, которые получали сопутствующую терапию гипогликемическими средствами перорально (например, глибенкламидом) или инсулином. Рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем глюкозы в крови у пациентов, больных сахарным диабетом (см. раздел «Побочные реакции»).

Профилактика фотосенсибилизации

Хотя фотосенсибилизация возникает очень редко при приеме левофлоксацина, с целью ее избежания пациентам не рекомендуется без особой нужды поддаваться воздействию сильных солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового излучения (например, лампы искусственного ультрафиолетового излучения, солярий).

Пациенты, которые получали антагонисты витамина К

Вследствие возможного увеличения показателей коагуляционных тестов (ПВ/международное нормализованное соотношение) и/или кровотечения у пациентов, которые принимали Флоксимум в сочетании с антагонистом витамина К (например, варфарином), за коагуляционными тестами необходимо наблюдать, если эти лекарственные средства применяют одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Психотические реакции

Сообщалось о психотических реакциях у пациентов, которые принимают хинолоны, включая левофлоксацин. В очень редких случаях они прогрессировали до суицидальных мыслей и самодеструктивного поведения, иногда даже после однократного приема левофлоксацина (см. раздел «Побочные реакции»). В случае, если у пациента возникают эти реакции, прием левофлоксацина необходимо прекратить и прибегнуть к соответствующим мерам. Рекомендуется с осторожностью применять левофлоксацин пациентам с психотическими расстройствами или пациентам с психическими заболеваниями в анамнезе.

Удлинение интервала QT

Следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая левофлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT, такими как например:

- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- сопутствующее применение лекарственных средств, известных своей способностью удлинять интервал QT (например, противоаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды);
- нескорректированный электролитный дисбаланс (например, гипокалиемия, гипомагниемия);
- пациенты пожилого возраста;
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия) (см. разделы «Способ применения и дозы» («Пациенты пожилого возраста»), «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Побочные реакции», «Передозировка»).

Периферическая нейропатия

Сообщалось о быстроразвивающейся сенсорной и сенсомоторной периферической нейропатии у пациентов, которые принимали фторхинолоны, включая левофлоксацин. Прием левофлоксацина следует прекратить, если у пациента наблюдались симптомы нейропатии, чтобы предупредить возникновение необратимого состояния.

Опиаты

У пациентов, которые получали левофлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительный результат. Может возникнуть необходимость подтвердить положительные результаты на опиаты с помощью более специфических методов.

Гепатобилиарные нарушения

Сообщалось о случаях некротического гепатита, вплоть до печеночной недостаточности, что угрожает жизни, при приеме левофлоксацина, в основном у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, сепсисом (см. раздел «Побочные реакции»). Пациентам следует порекомендовать прекратить лечение и обратиться к врачу, если возникают такие проявления и симптомы болезни печени, как анорексия, желтуха, черная моча, зуд или боль в области живота.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Пациентам, которые управляют транспортными средствами, работают с машинами и механизмами, следует учитывать возможные нежелательные эффекты со стороны нервной системы (головокружение, ступор, сонливость, спутанность сознания, расстройство зрения и слуха, расстройство процессов движения, также при ходьбе).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на препарат Флоксимум

Теофиллин, фенбуфен или подобные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства

Не было обнаружено фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином. Однако возможно существенное снижение судорожного порога при одновременном применении хинолонов с теофиллином, нестероидными противовоспалительными препаратами и другими агентами, уменьшающими судорожный порог. Концентрация левофлоксацина в присутствии фенбуфена была приблизительно на 13 % выше, чем при приеме только левофлоксацина.

Пробенецид и циметидин

Пробенецид и циметидин статистически достоверно влияют на выведение левофлоксацина. Почечный клиренс левофлоксацина снижается в присутствии циметидина на 24 % и пробенецида на 34 %. Это связано с тем, что оба препарата способны блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина. Однако не достоверно, чтобы статистически значимые кинетические отличия имели клиническую значимость. Следует с осторожностью одновременно применять левофлоксацин с лекарственными средствами, влияющими на канальцевую секрецию, такими как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Другая информация

Не было выявлено никакого клинически значимого влияния на фармакокинетику левофлоксацина при приеме левофлоксацина вместе со следующими лекарственными средствами: карбонатом кальция, дигоксином, глибенкламидом, ранитидином.

Влияние препарата Флоксимум на другие лекарственные средства

Циклоспорин

Период полувыведения циклоспорина увеличивается на 33 % при одновременном применении

с левофлоксацином.

Антагонисты витамина К

При одновременном применении с антагонистами витамина К (например, варфарином) сообщалось о повышении коагуляционных тестов (ПВ/международное нормализованное соотношение) и/или кровотечения, которые могут быть выраженными. Учитывая это, пациентам, которые принимают параллельно антагонисты витамина К, необходимо осуществлять контроль показателей коагуляции (см. раздел «Особенности применения»).

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

Левофлоксацин, подобно другим фторхинолонам, следует применять с осторожностью пациентам, которые получают лекарственные препараты, известные своей способностью удлинять интервал QT (например, противоаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты и макролиды). (См. раздел «Особенности применения» («Удлинение интервала QT»)).

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Левофлоксацин – синтетическое антибактериальное средство группы фторхинолонов с S-энантиомером рацемической смеси лекарственного средства офлоксацина.

Механизм действия

В качестве антибактериального препарата группы фторхинолонов, левофлоксацин действует на комплекс ДНК-ДНК-гиразы и топоизомеразу IV.

Соотношение фармакокинетики/фармакодинамика

Степень бактериальной активности левофлоксацина зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) или площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и минимальной ингибированной (подавляющей) концентрации (МИК(МПК)).

Механизм резистентности

Основной механизм резистентности является следствием мутации в генах *gyr-A*. *In vitro* существует перекрестная резистентность между левофлоксацином и другими фторхинолонами. Благодаря механизму действия обычно не существует перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими классами антибактериальных средств.

Граничные значения

Рекомендованные Европейским комитетом с тестирования антимикробной чувствительности (EUCAST) граничные значения МИК для левофлоксацина, которые отделяют чувствительные микроорганизмы от организмов промежуточно чувствительных (умеренно резистентных) и промежуточно чувствительных от резистентных организмов, представлены в нижеприведенной таблице тестирования МИК (мг/л).

Клинические граничные значения МИК EUCAST для левофлоксацина (20.06.2006):

Патоген	Чувствительные	Резистентные
<i>Enterobacteriaceae</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>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ²	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л
Граничные значения, не связанные с видами ³	≤ 1 мг/л	> 2 мг/л

¹ Граничное значение МИК между чувствительными и промежуточно чувствительными

(умеренно резистентными) штаммами было увеличено с 1,0 до 2,0 с целью задержания роста диких штаммов этого микроорганизма, что демонстрирует вариабельность данного параметра. Граничные значения касаются терапии высоких доз.

²Штаммы с величинами МИК выше граничного значения между чувствительными и промежуточно чувствительными (умеренно резистентными) штаммами являются очень редкими или про них не сообщалось. Тесты на идентификацию и противомикробную чувствительность на любом таком изоляте следует повторить, и если результат будет подтвержден, прислать результат в справочную лабораторию.

³Граничные значения МИК, не связанные с видами, были определены преимущественно исходя из данных фармакокинетики/фармакодинамики, и являются независимыми от распределения МИК определенных видов. Они используются лишь для видов, которым не было определено конкретное для вида граничное значение, и не используются для видов, где тестирование на чувствительность не рекомендуется или для которых существуют недостаточно доказательств относительно сомнительных видов (*Enterococcus*, *Neisseria*, грамотрицательные анаэробы).

Рекомендованные CLSI (Институтом клинических и лабораторных стандартов, раньше - NCCLS) граничные значения МИК для левофлоксацина, которые отделяют чувствительные от промежуточно чувствительных организмов, и промежуточно чувствительные от резистентных организмов, представлены в ниже приведенной таблице для тестирования МИК (мкг/мл) или диско-диффузного метода (диаметр зоны [мм] с использованием диска с левофлоксацином 5 мкг).

Рекомендованные CLSI граничные значения МИК и диско-диффузного метода для левофлоксацина (M100-S17, 2007):

Патоген	Чувствительные	Резистентные
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Не Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> ¹	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм
Бета-гемолитический <i>Streptococcus</i>	≤ 2 мкг/мл ≥ 17 мм	≥ 8 мкг/мл ≤ 13 мм

¹Отсутствие или редкое распространение резистентных штаммов предварительно исключает определение любых других категорий результатов, кроме «чувствительные». Для штаммов, которые дают результаты, свидетельствующие о «нечувствительной» категории, идентификация организмов и результаты тестов на антимикробную

чувствительность должны быть подтверждены справочной лабораторией, используя эталонный метод разведений CLSI.

Антибактериальный спектр

Распространенность резистентности может варьировать географически и по времени для выбранных видов; и желательно получить локальную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за советом к специалисту в случае, когда местная распространенность резистентности является такой, что полезность препарата, по меньшей мере при некоторых типах инфекций, является сомнительной.

Обычно чувствительные виды

Аэробные грамположительные бактерии

*Staphylococcus aureus** метицилинчувствительный, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci*, группа C i G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**

Аэробные грамотрицательные бактерии

Burkholderia cepacia **, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Moraxella catarrhalis**, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*.

Анаэробные бактерии

Peptostreptococcus.

Другие

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

Виды, для которых приобретенная (вторичная) резистентность может быть проблематичной.

Аэробные грамположительные бактерии

*Enterococcus faecalis**, *Staphylococcus aureus* метицилин-резистентный, *Staphylococcus coagulase spp*.

Аэробные грамотрицательные бактерии

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

Анаэробные бактерии

Bacteroides fragilis, *Bacteroides ovatus****, *Bacteroides thetaiotamicron***, *Bacteroides vulgatus***

*Clostridium difficile***.

* Клиническая эффективность была продемонстрирована для чувствительных изолятов в утвержденных клинических показаниях.

** Естественная промежуточная чувствительность.

Другие данные

Госпитальные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, могут потребовать комбинированной терапии.

Фармакокинетика.

Абсорбция

Нет существенной разницы относительно фармакокинетики левофлоксацина после внутривенного и перорального применения.

После внутривенного введения препарат накапливается в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете ткани легких (концентрация в легких превышает таковую в плазме крови), мочи. В спинномозговую жидкость левофлоксацин проникает плохо.

Распределение

Приблизительно 30-40 % левофлоксацина связывается с протеином сыворотки крови. Кумуляционный эффект левофлоксацина при применении 500 мг 1 раз в сутки при многократном применении практически отсутствует. Существует незначительный, но предсказуемый кумуляционный эффект после применения доз по 500 мг дважды в сутки. Стабильное состояние достигается в течение 3 дней.

Проникновение в ткани и жидкости организма.

Проникновение в слизистую оболочку бронхов, бронхиальный секрет тканей легких (БСТЛ)

C_{\max} левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете легких после применения 500 мг перорально составляла 8,3 мкг/г и 10,8 мкг/мл соответственно. Эти показатели достигались в течение одного часа после приема препарата.

Проникновение в ткани легких.

C_{\max} левофлоксацина в тканях легких после применения 500 мг перорально составляла приблизительно 11,3 мкг/г и достигалась через 4-6 часов после применения препарата. Концентрация в легких превышает такую в плазме крови.

Проникновение в содержимое мочевого пузыря.

C_{\max} левофлоксацина 4,0-6,7 мкг/мл в содержимое мочевого пузыря достигалась через 2-4 часа после применения препарата при дозах 500 мг 1 или 2 раза в сутки.

Проникновение в цереброспинальную (спинномозговую) жидкость

Левофлоксацин плохо проникает в цереброспинальную жидкость.

Проникновение в ткани простаты

После применения 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки в течение 3 дней средние концентрации в ткани простаты достигали 8,7 мкг/г и 2,0 мкг/г соответственно через 2 часа, 6 часов и 24 часа; средний коэффициент концентраций простата/плазма составлял 1,84.

Концентрация в моче

Средняя концентрация в моче через 8-12 часов после однократного приема перорально дозы 150 мг, 300 мг или 500 мг левофлоксацина составляли 44 мг/л, 91 мг/л и 200 мг/л соответственно.

Биотрансформация

Левофлоксацин метаболизируется в очень незначительной мере, метаболитами являются дисметиллевофлоксацин и левофлоксацин N-оксид. Эти метаболиты составляют меньше 5% количества препарата, который выделяется с мочой. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подлежит инверсии хоральной структуры.

Выведение

После перорального и внутривенного применения левофлоксацин выводится из плазмы крови относительно медленно (период полувыведения составляет 6-8 часов). Выведение происходит обычно почками (свыше 85% введенной дозы).

Нет существенной разницы относительно фармакокинетики левофлоксацина после внутривенного и перорального применения, что свидетельствует о том, что эти пути (пероральный и внутривенный) являются взаимозаменяемыми.

Линейность

Левифлоксацин следует линейной фармакокинетике в диапазоне 50-600 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью

На фармакокинетику левифлоксацина влияет почечная недостаточность. При снижении функции почек снижается почечное выведение и клиренс, а период полувыведения увеличивается, как видно из нижеследующей таблицы:

Клиренс креатинина (мл/мин)	<20	20-40	50-80
Почечный клиренс (мл/мин)	13	26	57
Период полувыведения (часы)	35	27	9

Пациенты пожилого возраста

Нет значительных отличий в фармакокинетике левифлоксацина у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста, кроме отличий, связанных с клиренсом креатинина.

Гендерные отличия

Отдельный анализ пациентов женского и мужского пола продемонстрировал незначительные отличия в фармакокинетике левифлоксацина в зависимости от пола. Не существует доказательств того, что эти гендерные отличия являются клинически значимыми.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: прозрачный раствор от желтого до зеленовато-желтого цвета.

Несовместимость.

Раствор для инфузий Флоксимум не следует смешивать с гепарином или щелочными растворами (например, гидрокарбонатом натрия), с другими лекарственными средствами, кроме лекарственных средств, указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Смешивание с другими растворами для инфузий

Раствор для инфузий Флоксимум совместим со следующими растворами для инфузий: 0,9 % раствор хлорида натрия, 5 % моногидрат глюкозы, 2,5 % декстроза в растворе Рингера, многокомпонентные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. В оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 100 мл в бутылки стеклянные, укупоренные пробками резиновыми и колпачками алюминиевыми. Каждую бутылку вкладывают в пачку.

Категория отпуска. По рецепту.

Заявитель. ОАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение. Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Производитель. ООО фирма «Новофарм-Биосинтез».

Местонахождение. Украина, 11700, г. Новоград-Волынский, ул. Житомирская, 38.

Дата последнего пересмотра.