

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОСТАД®

(LEVOSTAD®)

Склад:

діюча речовина: левофлоксацин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 250 мг або 500 мг левофлоксацину (у формі левофлоксацину гемігідрату);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; целюлоза порошкоподібна; крохмаль прежелатинізований; крохмаль кукурудзяний; кросповідон; повідон; гіпромелоза; натрію стеарилфумарат; поліетиленгліколь; лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); заліза оксид червоний (E 172); заліза оксид жовтий (E 172); заліза оксид чорний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, з рискою з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левовфлоксацин – це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, є S (-) енантімером рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину. Як антибактеріальний лікарський засіб групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК-/ДНК-гірази та топоізомерази IV.

Бактерицидний ефект забезпечується внаслідок пригнічення левофлоксацином бактеріального ферменту ДНК-гірази, що належить до II типу топоізомераз. Результатом такого пригнічення є

неможливість переходу бактеріальної ДНК зі стану релаксації у надскручений стан, що, у свою чергу, робить неможливим подальший поділ (розмноження) бактеріальних клітин.

Ступінь бактеріальної активності левофлоксацину залежить від співвідношення максимальної концентрації в сироватці крові ($C_{\max}$) або площі під фармакокінетичною кривою (AUC) та мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК). Спектр активності левофлоксацину включає грампозитивні і грамнегативні бактерії разом із неферментуючими бактеріями.

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

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

Межові значення. Рекомендовані Європейським комітетом із тестування антимікробної чутливості (EUCAST) межові значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) для левофлоксацину, що відділяють чутливі мікроорганізми від мікроорганізмів з проміжною чутливістю та мікроорганізми з проміжною чутливістю від резистентних мікроорганізмів, представлені в таблиці нижче тестування МІК (мг/л).

Клінічні межові значення МІК EUCAST для левофлоксацину (версія 10.0; 01.01.2020):

Патогени	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 0,5$ мг/л	>1 мг/л
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0,001$ мг/л	>1 мг/л
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 0,5$ мг/л	>1 мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 0,001$ мг/л	>1 мг/л
Коагулазонегативні стафілококи	$\leq 0,001$ мг/л	>1 мг/л
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤ 4 мг/л	>4 мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001$ мг/л	>2 мг/л
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C та G	$\leq 0,001$ мг/л	>2 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ мг/л	$>0,06$ мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ мг/л	$>0,125$ мг/л
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 мг/л	>1 мг/л
<i>Aerococcus sanguinicola</i> та <i>urinae</i> ²	≤ 2 мг/л	>2 мг/л
<i>Aeromonas</i> spp.	$\leq 0,5$ мг/л	>1 мг/л
Межові значення ФК-ФД (не пов'язані з видами)	$\leq 0,5$ мг/л	>1 мг/л

¹ - тільки неускладнені інфекції сечовивідних шляхів;

² - чутливість можна визначити за чутливістю до ципрофлоксацину.

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

місцева поширеність резистентності є такою, що корисність препарату, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види.

Аеробні грампозитивні бактерії: *Bacillus anthracis*, метицилінчутливий *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* - група C та G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

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

Анаеробні бактерії: *Peptostreptococcus*.

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

Види, щодо яких набута резистентність може бути проблемою.

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecalis*, метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus**, коагулазо-негативний *Staphylococcus spp*.

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

Анаеробні бактерії: *Bacteroides fragilis*.

* Є дуже висока ймовірність корезистентності метицилінрезистентного *S. aureus* до фторхінолонів, включно з левофлоксацином.

Природно резистентні штами.

Аеробні грампозитивні бактерії: *Enterococcus faecium*.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Орально введений левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується; пік концентрації у плазмі крові спостерігається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність – 99-100 %. Їжа мало впливає на всмоктування левофлоксацину.

Рівноважний стан досягається протягом 48 годин при режимі дозування 500 мг один або два рази на добу.

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

Проникнення у тканини та рідини організму.

Проникнення у бронхіальний слиз, епітеліальну серозну рідину. Максимальна концентрація левофлоксацину у бронхіальному слизі, бронхоальвеолярній лаважній рідині після застосування 500 мг становить 8,2 мг/г та 10,8 мг/г і досягається через 1 годину після застосування.

Проникнення у легеневу тканину. Максимальна концентрація левофлоксацину у легеневій тканині після застосування 500 мг становить приблизно 11,3 мг/г і досягається через 4-6 годин після застосування. Концентрація левофлоксацину у легеневій тканині значно перевищує його концентрацію у плазмі крові.

Проникнення у вміст пухиря. Максимальна концентрація левофлоксацину у вмісті пухиря після застосування 500 мг 1-2 рази на добу протягом 3 днів становить приблизно 4,0-6,7 мг/г і досягається через 2-4 години після застосування.

Проникнення у цереброспінальну рідину. Майже не проникає.

Проникнення у тканини простати. Середня концентрація левофлоксацину у тканинах простати після застосування 500 мг 1 раз на добу протягом 3 днів становить 8,7 мг/г, 8,2 мг/г та 2 мг/г і досягається через 2, 6 та 24 години після застосування.

Концентрація у сечі. Середня концентрація левофлоксацину в сечі після застосування 150 мг, 300 мг чи 500 мг 1 раз на добу становить 44 мг/л, 91 мг/л та 200 мг/л і досягається через 8-12 годин після застосування.

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

Виведення. Після орального застосування левофлоксацин виводиться з плазми відносно 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. Середній загальний кліренс левофлоксацину після разової дози 500 мг становив 175 +/- 29,2 мл/хв.

Левофлоксацин має лінійно залежну фармакокінетику від 50 до 1000 мг.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Фармакокінетика левофлоксацину залежить від ниркової функції. При зниженні ниркового виведення та кліренсу період напіввиведення підвищується.

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового перорального прийому дози 500 мг

Cl _{cr} (мл/хв)	< 20	20-49	50-80
Cl _R (мл/хв)	13	26	57
t _{1/2} (год)	35	27	9

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика левофлоксацину не відрізняється у пацієнтів молодого та літнього віку, окрім різниці у кліренсі.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції легкої або помірної тяжкості, спричинені чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- гострі бактеріальні синусити;*
- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, в тому числі бронхіту;*
- негоспітальні пневмонії;*
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;*
- неускладнений цистит;*

(*для зазначених вище інфекцій левофлоксацин можна призначати лише в тому випадку, коли вважається недоцільним використання інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендуються для лікування цих інфекцій)

- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит.
- легенева форма сибірської виразки: постконтактна профілактика та радикальне лікування.

Лікарський засіб може бути використаний для завершення курсу терапії у пацієнтів, у яких показано поліпшення під час початкового лікування левофлоксацином внутрішньовенно.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

Левофлоксацин не застосовувати:

- пацієнтам з підвищеною чутливістю до левофлоксацину або до інших хінолонів чи до будь-якої з допоміжних речовин;
- пацієнтам з епілепсією;

- пацієнтам з наявністю в анамнезі уражень сухожилля внаслідок прийому фторхінолонів;
- дитячий вік (до 18 років)
- у період вагітності;
- жінкам, які годують груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на левофлоксацин.

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

Всмоктування левофлоксацину значно знижується при застосуванні солей заліза, магній- або алюмінієвих антацидів або диданозину (*це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнійвмісними буферними засобами*) одночасно з препаратом. Одночасне застосування фторхінолонів та мультивітамінних препаратів, що містять цинк, знижує їх абсорбцію після перорального прийому. Не рекомендується застосовувати препарати, які містять двовалентні або тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, магній- або алюмінійвмісні антациди або диданозин (*це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнійвмісними буферними засобами*), протягом 2 годин до або після прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Солі кальцію мають мінімальний вплив на абсорбцію левофлоксацину після перорального його прийому.

Сукральфат. Біодоступність таблеток левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні препарату з сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і левофлоксацин, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Теофілін, фенбуфен або подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби. У клінічних дослідженнях не виявлено фармакокінетичних взаємодій між левофлоксацином та теофіліном. Однак можливе помітне зниження церебрального судомного порога при введенні хінолонів одночасно з теофіліном, нестероїдними протизапальними препаратами або іншими препаратами, що знижують 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 у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значущість. Слід з обережністю ставитися до одночасного прийому левофлоксацину з

лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Інша інформація. На фармакокінетику левофлоксацину при одночасному з ним застосуванні не спричиняють ніякого клінічно значущого впливу наступні лікарські засоби: карбонат кальцію, дигоксин, глібенкламід, ранітидин.

Вплив левофлоксацину на інші лікарські засоби.

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

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

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT. Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди та антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ «Особливості застосування» («Подовження інтервалу QT»)).

Інша значуща інформація. Не відзначається впливу левофлоксацину на фармакокінетику теофіліну (який є маркерним субстратом ферменту CYP1A2), що свідчить про те, що левофлоксацин не є інгібітором CYP1A2.

Інші форми взаємодії. Прийом їжі. Не спостерігалось клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами, тому препарат, можна приймати незалежно від прийому їжі.

Не рекомендується при застосовуванні левофлоксацину вживати алкоголь.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування левофлоксацину пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування цих пацієнтів левофлоксацином слід розпочинати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик розвитку резистентності.

Метицилін-резистентний S. aureus. Метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MR3C) резистентний до фторхінолонів, у тому числі і до левофлоксацину, тому левофлоксацин не рекомендується призначати для лікування інфекцій, спричинених MR3C, за винятком випадків, коли чутливість мікроорганізму до левофлоксацину підтверджена (і зазвичай рекомендовані

антибактеріальні засоби для лікування інфекцій, спричинених МРЗС, вважаються непридатними).

Частим збудником інфекцій сечовивідних шляхів може бути резистентна до левофлоксацину *E. coli*, що слід взяти до уваги, призначаючи левофлоксацин пацієнтам із захворюваннями сечовивідних шляхів. Лікарям, які призначають терапію, рекомендується враховувати місцеву поширеність резистентності *E. coli* до фторхінолонів.

Левофлоксацин можна застосовувати при лікуванні гострого бактеріального синуситу та загостренні хронічного бронхіту, якщо ці інфекції були належним чином діагностовані.

Легенева форма сибірської виразки. Клінічна практика ґрунтується на дослідженнях чутливості *Bacillus anthracis in vitro*, а також на експериментальних даних досліджень на тваринах разом з обмеженими даними досліджень з участю людей. Лікарям слід користуватися узгодженими національними та/або міжнародними документами щодо лікування сибірської виразки.

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, психіку та органи чуття). Застосування лікарського засобу слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря.

Тендиніт та розриви сухожиль. При лікуванні хінолонами можливе виникнення тендинітів, що можуть призводити до розриву сухожиль, включаючи ахіллове сухожилля. Тендиніти та розриви сухожиль, іноді білатеральні, можуть виникати через 48 годин після застосування левофлоксацину і навіть через кілька місяців після припинення застосування левофлоксацину. Найбільш схильні до тендинітів та розривів сухожиль пацієнти віком від 60 років, пацієнти, які отримують добову дозу 1000 мг левофлоксацину, та при супутньому лікуванні кортикостероїдами.

Таким чином, необхідно проводити спостереження за пацієнтами літнього віку, призначаючи їм левофлоксацин.

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

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

Захворювання, спричинені Clostridium difficile. Діарея, особливо у тяжких випадках,

персистуюча та/або геморагічна, під час або після лікування препаратом може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату, а пацієнтів необхідно терміново лікувати підтримувальними засобами, також може потребуватися специфічна терапія (наприклад, пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти зі схильністю до судом. Препарат протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі. Як і інші хінолони, левофлоксацин слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, зокрема пацієнтам з ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), наприклад, теофіліном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі появи судом лікування левофлоксацином необхідно припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Пацієнти з латентними або наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази схильні до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, і тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

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

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості). Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози (див. розділ «Побічні реакції»). У такому разі пацієнтам слід негайно припинити лікування, звернутися до лікаря і при необхідності розпочати відповідне лікування.

Тяжкі реакції з боку шкіри. При застосуванні левофлоксацину повідомляли про тяжкі реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лаєлла), синдром Стівенса-Джонсона, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), які можуть бути небезпечними для життя або летальними. Під час призначення лікарського засобу пацієнтів необхідно попередити про ознаки та симптоми цих тяжких реакцій з боку шкіри та встановити ретельне спостереження. Якщо виникають ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити застосування левофлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або DRESS-синдром при застосуванні левофлоксацину, то забороняється повторно починати лікування цього пацієнта левофлоксацином.

Зміна рівня глюкози в крові. Як і при застосуванні інших хінолонів, можливі зміни рівня глюкози у крові, включаючи як гіперглікемію, так і гіпоглікемію, особливо у хворих на цукровий діабет, які одночасно застосовують пероральні гіпоглікемічні засоби (глібенкламід) або інсулін. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У хворих на цукровий діабет

рекомендовано проводити моніторинг рівня глюкози у крові. Лікування препаратом слід негайно припинити, якщо пацієнт повідомляє про порушення рівня глюкози у крові, та розглянути альтернативну терапію антибіотиками нефторхінолонового ряду.

Профілактика фотосенсибілізації. Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів або штучного УФ-випромінювання (наприклад, ламп штучного ультрафіолетового випромінювання, солярію) під час лікування та протягом 48 годин після припинення застосування левофлоксацину.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К. Оскільки можливе збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/МНС) та/або кровотеча у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином), слід спостерігати за показниками коагуляційних тестів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Психотичні реакції. У пацієнтів, які отримували хінолони, включаючи левофлоксацин, повідомлялося про виникнення психотичних реакцій. Дуже рідко вони призводили до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, а іноді навіть після прийому разової дози левофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта виникають ці реакції, застосування левофлоксацину слід негайно припинити при перших ознаках або симптомах цих реакцій, та порадити пацієнту звернутися за консультацією до лікаря. Слід розглянути альтернативну терапію антибіотиками нефторхінолонового ряду та вжити відповідних заходів. Слід проявляти обережність, якщо левофлоксацин необхідно застосовувати у пацієнтів із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

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

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (таких як протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпомagneмія);
- літній вік;
- хвороба серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки більш чутливі до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. Тому застосовувати фторхінолони, зокрема левофлоксацин, цій групі пацієнтів слід з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози. Пацієнти літнього віку», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Периферична нейропатія. Відомо про сенсорну та сенсомоторну периферичну нейропатію, що може виникати раптово, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Прийом левофлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб попередити виникнення необоротного стану.

Гепатобіліарні порушення. Відомо про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожувала життю, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад, сепсисом (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж або біль у ділянці живота.

Міастенія. Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, блокують нервово-м'язову передачу і можуть провокувати м'язову слабкість у пацієнтів із *miastenia gravis*. При прийомі фторхінолонів у післяреєстраційному періоді повідомлялося про серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки і необхідність застосовування підтримки дихання у пацієнтів з *miastenia gravis*. Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з *miastenia gravis* в анамнезі.

Порушення зору. Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога.

Суперінфекція. Застосування левофлоксацину, особливо протягом тривалого часу, може призводити до надмірного зростання нечутливих до дії лікарського засобу мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно вжити відповідних заходів.

Вплив на результати лабораторних досліджень. Левофлоксацин пригнічує ріст *Mycobacterium tuberculosis*, і тому може відзначатися хибно-негативний результат при проведенні бактеріологічного дослідження у пацієнтів із туберкульозом.

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати, отримані при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів.

Необхідно брати до уваги офіційні настанови щодо доцільного застосування антибактеріальних засобів.

Аневризма і розшарування аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана.

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, і регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомляли про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включно з летальними випадками), і про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Тому фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших варіантів терапії пацієнтам з аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів у сімейному анамнезі або пацієнтам з діагнозом аневризми та/або розшарування аорти або із захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику чи захворювань, а саме:

- фактори ризику розвитку як аневризми та розшарування аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса–Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або

- фактори ризику розвитку аневризми та розшарування аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, відомий атеросклероз чи синдром Шегрена) або

- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик аневризми і розшарування аорти та її розриву може також бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю в грудях або у спині пацієнтам слід порадити 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.

Гострий панкреатит. У пацієнтів, які приймають левофлоксацин, може спостерігатися гострий панкреатит. Пацієнтів слід поінформувати про характерні симптоми гострого панкреатиту. Пацієнти, у яких виникає нудота, нездужання, дискомфорт у животі, гострий біль у животі або блювання, потребують негайного медичного обстеження. У разі підозри на гострий панкреатит застосування левофлоксацину слід припинити; якщо гострий панкреатит підтверджений, застосування левофлоксацину не слід відновлювати. Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з панкреатитом в анамнезі.

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

Натрій. Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, тобто його можна вважати таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Через відсутність досліджень та можливе ушкодження хіолонами суглобового хряща в організмі, який росте, Левостад® протипоказано застосовувати вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря.

Левофлоксацин не зумовлював порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Левофлоксацин має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, зумовлювати підвищений ризик у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення

(наприклад, при управлінні автомобілем або роботі з механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймати 1 або 2 рази на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Рекомендовано продовжувати лікування препаратом принаймні протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників.

Левостад також може бути використаний для завершення курсу терапії у пацієнтів, у яких спостерігалось покращення під час початкового лікування левофлоксацином внутрішньовенно; з огляду на біоеквівалентність форм для парентерального та перорального застосування, можна використовувати однакове дозування.

Дозування для дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну становить понад 50 мл/хвилину

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

Дозування для пацієнтів з порушеннями функцій нирок, у яких кліренс креатиніну менше або дорівнює 50 мл/хвилину

Кліренс креатиніну	Схема введення		
	250 мг/24 год	500 мг/24 год	500 мг/12 год
	<i>перша доза: 250 мг</i>	<i>перша доза: 500 мг</i>	<i>перша доза: 500 мг</i>
50-20 мл/хв	<i>наступні:</i> 125* мг/24 год	<i>наступні:</i> 250 мг/24 год	<i>наступні:</i> 250 мг/12 год
19-10 мл/хв	<i>наступні:</i> 125* мг/48 год	<i>наступні:</i> 125* мг/24 год	<i>наступні:</i> 125* мг/12 год
< 10 мл/хв (а також при гемодіалізі та ХАПД ¹⁾)	<i>наступні:</i> 125* мг/48 год	<i>наступні:</i> 125* мг/24 год	<i>наступні:</i> 125*мг/24 год

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

* Застосовувати у відповідному дозуванні.

Дозування для пацієнтів з порушеннями функцій печінки. Корекція дози не потрібна, оскільки левофлоксацин незначною мірою метаболізується у печінці та виводиться переважно через нирки.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Якщо функції нирок не порушені, немає потреби у корекції дози, за винятком корекції, пов'язаної з урахуванням функції нирок (див. розділ «Тендиніт і розрив сухожилля» та «Подовження інтервалу QT»).

Спосіб застосування. Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Їх можна ділити за лінією розлому для корекції дози. Таблетки можна приймати під час або між прийомами їжі. Таблетки слід приймати принаймні за дві години до або після застосування солей заліза, солей цинку, антацидів, що містять магній або алюміній, або диданозину (тільки лікарські форми диданозину, які містять буферні агенти алюмінію або магнію) і сукральфату, оскільки може знижуватися абсорбція препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Застосування препарату протипоказано дітям віком до 18 років, оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.

Передозування.

Відповідно до результатів досліджень з вивчення токсичності препарату на тваринах або досліджень з вивчення клінічної фармакології, які виконувалися з використанням супратерапевтичних доз, найбільш важливими ознаками, на які можна очікувати після гострого передозування левофлоксацину, є симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС), такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомний напад, а також подовження інтервалу QT і шлунково-кишкові реакції, такі як ерозії слизових оболонок.

У рамках досвіду застосування препарату у післяреєстраційному періоді у таких випадках спостерігалися ефекти з боку ЦНС, такі як стан сплутаності свідомості, судоми, міоклонус, галюцинації і тремор.

У випадку передозування необхідно застосовувати симптоматичне лікування. Беручи до уваги можливе подовження інтервалу QT, потрібно здійснювати моніторинг показників ЕКГ. Для захисту слизової оболонки шлунку можна використовувати антациди. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз та хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз, не ефективні для видалення левофлоксацину з організму. Специфічного антидоту до препарату не існує.

Побічні реакції.

Категорії частоти визначалися згідно з такими критеріями: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота не відома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

У кожній частотній групі побічні реакції представлені за зменшенням проявів.

Клас системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
Інфекції та інвазії		грибкові інфекції включно з інфекцією, спричиненою грибами роду <i>Candida</i> ; резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку крові та лімфатичної системи		лейкопенія; еозинофілія	тромбоцитопенія; нейтропенія	недостатність кісткового мозку, включаючи апластичну анемію, панцитопенію, агранулоцитоз, гемолітичну анемію.
З боку імунної системи			ангіоневротичний набряк; гіперчутливість (див. розділ «Особливості застосування»)	анафілактичний шок ^a ; анафілактоїдний шок ^a (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку ендокринної системи			синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)	
З боку обміну речовин, метаболізму		анорексія	гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на діабет; гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)	гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»)

З боку психіки*	безсоння	тривожність; сплутаність свідомості; нервозність	психотичні реакції (наприклад з галюцинаціями, параноєю); депресія; збудження; аномальні сновидіння; нічні жахи; делірій	психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включно з суїцидальною спрямованістю мислення чи дій (див. розділ «Особливості застосування»); манія
З боку нервової системи*	головний біль; запаморочення	сонливість; тремор; дисгевзія	судоми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»); парестезія; порушення пам'яті	периферична сенсорна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»); периферична сенсомоторна нейропатія (див. розділ «Особливості застосування»); паросмія, включно з аносмією; дискінезія; екстрапірамідні розлади; агевзія; синкопе; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія; міоклонус
З боку органів зору*			порушення зору, такі як нечіткість зору (див. розділ «Особливості застосування»)	тимчасова втрата зору (див. розділ «Особливості застосування»); увеїт
З боку органів слуху та вестибулярного апарату* З боку серця**		вертиго	шум у вухах	втрата слуху; порушення слуху
			тахікардія; пришвидшене серцебиття	шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця; шлуночкова аритмія і піруетна тахікардія (повідомляли переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT); подовжений інтервал QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»)
З боку судинної системи**	<u>Застосовується тільки для в/в форми: флебіт</u>		артеріальна гіпотензія	
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		диспное		бронхоспазм; алергічний пневмоніт

З боку шлунково-кишкового тракту	діарея; блювання; нудота	біль у животі; диспепсія; метеоризм; запор		геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включно з псевдомембранозним колітом (див. розділ «Особливості застосування»); панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»)
Гепатобіліарні розлади	підвищення показників печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	підвищення рівня білірубіну в крові		жовтяниця і тяжке ураження печінки, зокрема випадки летальної гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»); гепатит
З боку шкіри та підшкірної тканини ^b		висип; свербіж; кропив'янка; гіпергідроз	медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»); стійка медикаментозна еритема	токсичний епідермальний некроліз; синдром Стівенса-Джонсона; мультиформна еритема; реакція фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»); лейкоцитопластичний васкуліт; стоматит; гіперпигментація шкіри; гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) (див.розділ «Особливості застосування»)

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин	артралгія; міалгія	ураження сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), зокрема тендиніт (наприклад ахіллового сухожилля); м'язова слабкість, що може мати значення для пацієнтів з міастенією гравіс (див. розділ «Особливості застосування»)	рабдоміоліз; розрив сухожилля (наприклад ахіллового сухожилля) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»); розрив зв'язок; розрив м'язів; артрит
З боку нирок та сечовидільної системи	підвищений рівень креатиніну в крові	гостра ниркова недостатність (наприклад внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні розлади та розлади в місці введення	<u>Застосовується</u> тільки для в/в форми: реакції у місці введення (біль, почервоніння)	пірексія	біль (зокрема біль у спині, грудях і кінцівках)

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

^b Шкірно-слизові реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.

Інші побічні реакції, асоційовані із застосуванням фторхінолонів:

□ напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, інколи незалежно від наявності факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму та органи чуття (такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатія, пов'язана з парестезією та невралгією, втома, психіатричні симптоми (включаючи розлади сну, тривожність, панічні атаки, депресію, суїцидальні думки, порушення пам'яті та концентрації, порушення слуху, зору, смаку та запаху) (див. розділ «Особливості застосування»).

** Повідомляли про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включно з летальними випадками), і про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Стадаштрассе 2-18, 61118 Бад Фільбель, Німеччина.