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

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

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

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

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

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

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

Возможно развитие *клостридиум диффицile-ассоциированой диареи* при использовании Левоэпс, и может быть развитие от умеренного до фатального колита. В такой ситуации лечение препаратом должно быть прекращено.

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

Удлинение интервала QT: применение левофлоксацина нужно избегать у пациентов с известным удлинением интервала QT, пациентам с гипокалиемией, и у пациентов, получающих антиаритмические препараты класса IA (хинидин, прокаинамид), или класса III (амиодарон, соталол), макролиды. Пожилые пациенты могут быть более восприимчивыми к лекарство-ассоциированному эффекту удлинения интервала QT.

У пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы, со скрытыми или фактическими дефектами глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы могут быть гемолитические реакции, когда применяются антибактериальные препараты хинолонового ряда, и таким образом левофлоксацин должен использоваться у них с предосторожностью.

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

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

Форма выпуска:

Раствор для инфузий 100 мл в пластиковой бутылке с подвеской. Одна пластиковая бутылка вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения:

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

Срок хранения:

Указано на упаковках. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска:

По рецепту врача.

ЛЕВОЯПС

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Левоэпс.

Международное непатентованное название: Левофлоксацин.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав: каждые 100 мл содержат:

Левофлоксацина гемигидрат USP	
экв. Левофлоксацину	500 мг;
Безводная глюкоза BP	5% м/v;
Вода для инъекций BP	q.s.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробные препараты для системного использования. Противомикробные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA12.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика:

Синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин — левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях in vitro, так и in vivo.

Чувствительные микроорганизмы (МПК ≤ 2 мг/л): Аэробные грамположительные микроорганизмы: Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus spp. (в т.ч. Enterococcus faecalis), Listeria monocytogenes, Staphylococcus spp., коагулазонегативные метициллиночувствительные/-умеренно чувствительные (в т.ч. Staphylococcus aureus метициллиночувствительные, Staphylococcus epidermidis метициллиночувствительные), Streptococcus spp. (группы C и G), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae пенициллиночувствительные/-умеренно чувствительные/ -резистентные, Streptococcus pyogenes, Streptococcus spp. группы viridans пенициллино-чувствительные/-резистентные.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Acinetobacter spp. (в т.ч. Acinetobacter baumanii), Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter spp. (в т.ч.Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae), Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae ампициллиночувствительные/-резистентные, Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella spp. (в т.ч. Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca), Moraxella catarrhalis (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae (в т.ч. продуцирующие пенициллиназу), Neisseria meningitidis, Pasteurella spp. (в т.ч. Pasteurella multocida, Pasteurella dagmatis, Pasteurella canis), Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp. (в т.ч. Providencia stuartii, Providencia rettgeri), Pseudomonas spp. (в т.ч. Pseudomonas aeruginosa), Salmonella spp., Serratia spp. (в т.ч. Serratia marcescens).

Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus, Propionibacterium spp., Veilonella spp.

Другие микроорганизмы: Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella spp. (в т.ч. Legionella pneumophila), Mycobacterium spp. (в т.ч. Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis), Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsiae spp., Ureaplasma urealyticum.

Умеренно чувствительные (МПК ≥ 4 мг/л):

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Corynebacterium urealyticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis метициллинорезистентные, Staphylococcus haemolyticus метициллинорезистентные.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Burkholderia cepacia, Campilobacter jejuni, Campilobacter coli.

Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovatus, Prevotella spp., Porphyromonas spp.

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

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Alcaligenes xylosoxidans.

Другие микроорганизмы: Mycobacterium avium.

Фармакокинетика:

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

Средний объем распределения составляет 74-112 л после однократного и многократного введения в дозах 500 и 750 мг. Широко распределяется в органах и тканях организма, хорошо проникает в легкие (концентрация в легких в 2-5 раз выше плазменной), слизистую оболочку бронхов и мокроту, органы мочеполовой системы, спинномозговую жидкость. На 24-38 % связывается с белками плазмы (преимущественно с альбумином).

Стереохимически стабилен в плазме и в моче, не превращается в свой энантиомер, D-оксифлокацин. В организме практически не метаболизируется. Около 5 % определяется в моче в виде метаболитов (десметил, оксид азота), обладающих незначительной фармакологической активностью. Выводится преимущественно почками в неизменном виде с мочой – 87 % дозы в течение 48 часов и незначительно с фекалиями – менее 4% за 72 часа.

$T_{1/2}$ после ВВ введения составляет 6-8 часов. Общий клиренс составляет 144-226 мл/мин, почечный 96-142 мл/мин. Экскреция осуществляется путем клубочковой и канальцевой секреции.

Фармакокинетика левофлоксацина не зависит от пола и возраста пациента. У пожилых людей (в возрасте от 66 до 80 лет) незначительно удлиняется $T_{1/2}$ - до 7,6 часов, однако коррекция дозы при этом не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина меньше 50 мл/мин) требуется коррекция дозы во избежание кумулятивного эффекта. Гемодиализ и длительный амбулаторный перитонеальный диализ не выводят левофлоксацин из организма, следовательно, при их проведении не требуется введения дополнительных доз.

У пациентов с нарушением функции печени не ожидается изменений фармакокинетики левофлоксацина, поскольку его метаболизм в печени незначителен.

Показания к применению:

Левоэпс для ВВ введения показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными к левофлоксацину возбудителями: нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), острый синусит, мочевыводящих путей и почек (в т.ч. пиелонефрит), кожи и мягких тканей, хронический бактериальный простатит, септицемия/бактериемия (связанные с указанными ранее показаниями), интраабдоминальная инфекция, туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм).

Левоэпс для ВВ введения показан для лечения легких, средней тяжести и тяжелых инфекций, вызванных чувствительными штаммами микроорганизмов, у взрослых пациентов (18 лет и старше).

Нозокомиальная пневмония, вызванная метициллиночувствительными штаммами *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae* или *Streptococcus pneumoniae*. Если *Pseudomonas aeruginosa* является установленным или предполагаемым патогеном, рекомендуется комбинированная терапия с бета-лактамным антибиотиком, проявляющим активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Внебольничная пневмония (7–14-дневный режим дозирования), вызванная метициллиночувствительными штаммами *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* (включая мультирезистентные штаммы — MDRSP*), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae* или *Mycoplasma pneumoniae.*

Внебольничная пневмония (5-дневный режим дозирования), вызванная *Streptococcus pneumoniae* (исключая MDRSP), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Chlamydia pneumoniae* или *Mycoplasma pneumoniae.*

Острый бактериальный синусит (5- и 10–14-дневный режимы дозирования), вызванный *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.*

Обострение хронического бронхита, связанное с бактериальной инфекцией *(*метициллиночувствительные штаммы *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis).*

Осложненные инфекции кожи и ее придатков, вызванные метициллиночувствительными штаммами *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Streptococcus pyogenes* или *Proteus mirabilis.*

Неосложненные инфекции кожи и ее придатков (легкой и средней степени тяжести), включая абсцесс, панникулит, фурункул, импетиго, пиодермию, раневую инфекцию, вызванные метициллиночувствительными *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes.*

Хронический бактериальный простатит, вызванный *Escherichia coli, Enterococcus faecalis* или метициллиночувствительными *Staphylococcus epidermidis.*

Осложненные инфекции мочевыводящих путей (5-дневный режим дозирования), вызванные *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* или *Proteus mirabilis.*

Осложненные инфекции мочевыводящих путей (легкой и средней степени тяжести, 10-дневный режим дозирования), вызванные *Enterococcus faecalis, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.*

Острый пиелонефрит (легкой и средней степени тяжести, 5- и 10-дневный режимы дозирования), вызванный *Escherichia coli,* включая случаи с сопутствующей бактериемией.

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (легкой и средней степени тяжести), вызванные *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* или *Staphylococcus saprophyticus.* — штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам (Multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae*— MDRSP), включая штаммы, ранее известные как PRSR (Penicillin-resistant *S. pneumoniae*), и штаммы, резистентные к двум или более из следующих антибиотиков: пенициллин (при МПК ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (например цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

Противопоказания:

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

Способ применения и дозы:

Дозировка для взрослых с нормальной почечной функцией:

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

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

Виды инфекций [1]	Дозируемый каждые 24 часа	Продолжительность (день) [2]
Приобретенная пневмония	500 мг	7-14
Приобретенная пневмония	750 мг	5
Острый бактериальный синусит	750 мг	5
Обострение хронического бронхита	500 мг	10-14
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	500 мг	7
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	750 мг	7-14
Осложненные инфекции мочевых путей или острый пиелонефрит	500 мг	7-10
Осложненные инфекции мочевых путей или Острый пиелонефрит	750 мг	5
Осложненные инфекции мочевых путей или Острый пиелонефрит	250 мг	10
Неосложненные инфекции мочевых путей	250 мг	3

1 - вызванные определенными болезнетворными микроорганизмами.

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

Регулирование дозировки у взрослых с почечной недостаточностью:

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

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

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

Взаимодействие препарата с мультивалентными катионами:

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

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

Гидратация для пациентов, получающих левофлоксацин:

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

Побочные действия:

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, боль в животе, псевдомембранозный колит, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит, дисбактериоз, тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, при сепсисе).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала QT.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь), приступы порфирии.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, парестезии, периферическая сенсорная и сенсомоторная невропатия, тревожность, страх, психотические реакции, самоповреждающее поведение, включая суицидальные мысли и действия, галюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги, тремор, экстрапирамидные расстройства, ажитация (возбуждение), ночные кошмары.

Со стороны органов чувств: агевзия, дисгевзия (извращение вкуса), потеря вкусовых ощущений, паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая потерю обоняния, вертиго (чувство отклонения или кружения или собственного тела или окружающих предметов), звон в ушах, снижение слуха.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миастения, миалгия, разрыв сухожилий, тендинит, рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии.

Аллергические реакции: зуд, гиперемия, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, злокачественная эксфуативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм, удушье, одышка, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

Местные реакции: флебит и перифлебит.

Прочие: обострение порфирии, фотосенсибилизация, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции, астения.

Передозировка:

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

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

Лекарственные взаимодействия:

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

Антагонисты Витамина К (например варфарин): увеличение протромбинового времени при совместном использовании варфарина и левофлоксацина, что обусловлено эпизодами кровотечения. Протромбиновое время, или другие тесты антикоагуляции должно быть тщательно проверены, если левофлоксацин назначают совместно с варфарином.

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

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

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

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

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

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

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

Особые указания:

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