МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РЕМЕДИА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000396-010616
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название: Ремедиа

Международное непатентованное название: левофлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав:

1 флакон (100 мл):

активное вещество левофлоксацин (левофлоксацина гемигидрат) 523,28 мг в пересчете на левофлоксацин 500,00 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 900,00 мг, динатрия эдетеат 100,00 мг, хлористоводородная кислота 0,126 мл, натрия гидроксид 2,80 мг, вода для инъекций q.s. до 100 мл.

Описание: Прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: J01M A12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ремедиа – синтетический антибактериальный препарат из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин, левовращающий изомер офлоксацина. Обладает широким спектром противомикробного действия.

Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях in vitro, так и in vivo.

In vitro

Чувствительные микроорганизмы (МП К≤ 2 мг/л; зона ингибирования ≥17 мм)

- *аэробные грамположительные микроорганизмы: Bacillus anthracis,* Corynebacterium diphtheria, Corynebacterium jeikeium, Enterococcus spp. (в т.ч. Enterococcus faecalis), Listeria monocytogenes, Staphylococcus coagulase-negative methi-S(I) [коагулазонегативные, мети-

циллин-чувствительные/умеренно чувствительные], Staphylococcus spp. CNS (коагулазонегативные), Staphylococcus aureus methi-S (метициллин-чувствительные штаммы), Staphylococcus epidermidis methi-S (метициллин- чувствительные штаммы), Streptococci группы C и G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae peni I/S/R (пенициллин-/умеренно чувствительные/ чувствительные /-резистентные), Streptococcus pyogenes, Viridans streptococci peni- S/R (пенициллин- чувствительные/резистентные);

- *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Acinetobacter baumannii, Acinetobacter spp., Actinobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter aerogenes, Enterobacter spp. (в т.ч. Enterobacter cloacae), Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae ampi- S/R (ампициллин-чувствительные/-резистентные), Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella spp., Moraxella catarrhalis β+/β-(продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae non PPNG/PPNG (непродуцирующие и продуцирующие пенициллиназу), Neisseria meningitidis, Pasteurella canis. Pasteurella dagmatis, Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Proteus mirabilis. Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa (госпитальные инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, могут потребовать комбинированного лечения), Pseudomonas spp., Salmonella spp., Serratia marcescens, Serratia spp.;

- *анаэробные микроорганизмы:* Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterum spp., Veillonella spp.;

- *другие микроорганизмы:* Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp., Mycobacterium spp., Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia spp., Ureaplasma urealyticum.

Умеренно чувствительные микроорганизмы (МПК=4мг/л; зона ингибирования 16-14 мм)

- *аэробные* грамположительные микроорганизмы: Corynebacterium urealyticum, Coryncbacterium xerosis. Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis methi- R (метициллин-резистентные), Staphylococcus haemolyticus methi- R (метициллин-резистентные);

- *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Campylobacter jejuni, Campylobacter coli;

- *анаэробные микроорганизмы:* Prevotella spp., Porphyromonas spp.

Резистентные к левофолоксацину микроорганизмы *(МПК ≥ 8 мг/л; зона ингибирования≤13 мм)*

- *аэробные грамположительные микроорганизмы:* Staphylococcus aureus methi- R (метициллин-резистентные), Staphylococcus coagulase-negative methi- R (коагулазонегативные метициллин- резистентные);

- *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Alcaligenes xylosoxidans;

- *анаэробные микроорганизмы : Bacteroides thetaotaomicron.*

- *другие микроорганизмы:* Mycobacterium avium.

Резистентность

Резистентность к левофлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутаций генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности, такие как механизм влияния на пенетрационные барьеры микробной клетки (механизм, характерный для Pseudomonas aeruginosa) и механизм эффлюкса (активного выведения противомикробного средства из микробной клетки), могут также уменьшать чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину.

В связи с особенностями механизма действия левофлоксацина обычно не наблюдается перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими противомикробными средствами.

Клиническая эффективность (эффективность в клинических исследованиях при лечении инфекций, вызываемых перечисленными ниже микроорганизмами):

- *аэробные грамположительные микроорганизмы: Entero*coccus faecalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes;

- *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens;

- другие: Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.

Фармакокинетика

После внутривенной 60-минутной инфузии левофлоксацина в дозе 500 мг здоровым добровольцам максимальная плазменная концентрация (C_{max}) составляла в среднем 6,2 мкг/мл.

Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левофлоксацина в плазме крови при введении 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 ч.

На 10 день внутривенного введения препарата Ремедиа 500 мг 1 раз в сутки C_{max} левофлоксацина составляла 6,4±0,8 мкг/мл, а минимальная концентрация левофлоксацина

(концентрация перед введением очередной дозы) в плазме крови (C_{min}) составляла 0,6±0,2 мкг/мл.

На 10 день внутривенного введения препарата Ремедиа 500 мг 2 раз в сутки C_{max} левофлоксацина составляла 7,9±1,1 мкг/мл, а C_{min} составляла 2,3±0,5 мкг/мл.

Распределение

Связывание с белками сыворотки крови - 30-40%. Объем распределения левофлоксацина составляет в среднем 100 л после одноразового и многократного введения 500 мг, что указывает на хорошее проникновение левофлоксацина в органы и ткани организма человека.

Проникновение в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги

Хорошо проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги с коэффициентами пенетрации в слизистую оболочку бронхов и жидкость эпителиальной выстилки, по сравнению с концентрацией в плазме крови, составляющими 1,1-1,8 и 0,8-3, соответственно.

Проникновение в легочную ткань

Левофлоксацин хорошо проникает в легочную ткань с коэффициентами пенетрации 2-5, по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Проникновение в альвеолярную жидкость

Левофлоксацин хорошо проникает в альвеолярную жидкость с коэффициентом пенетрации 1, по сравнению с концентрациями в плазме крови. При введении левофлоксацина по 500 мг 1 или 2 раза в сутки в течение 3-х дней максимальные концентрации левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после введения и составляли 4,0 и 6,7 мкг/мл, соответственно.

Проникновение в костную ткань

Левофлоксацин хорошо прроникает в кортикальную и губчатую костную ткань, как в проксимальных, так и в дистальных отделах бедренной кости с коэффициентом пенетрации (костная ткань/плазма крови) 0,1-3.

Проникновение в спиномозговую жидкость

Левофлоксацин плохо проникает в спиномозговую жидкость.

Проникновение в ткань предстательной железы

Левофлоксацин хорошо проникает в ткань предстательной железы (среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляло 1,84).

Концентрации в моче

В моче создаются высокие концентрации левофлоксацина, в несколько раз превышающие концентрации левофлоксацина в плазме крови.

Метаболизм.

Левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени (5% принятой дозы). Его метаболитами являются деметиллевофлоксацин и N-оксид левофлоксацин, которые выводятся почками. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подвергается хиральным превращениям.

Выведение

После введения в однократной дозе 500 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 6-8 ч. Выведение, преимущественно, через почки (более 85% принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного введения 500 мг составлял 175±29,2 мл/мин.

Отсутствуют существенные различия в фармакокинетике левофлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь, что подтверждает, что прием внутрь и внутривенный путь введения являются взаимозаменяемыми.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов, за исключением различий фармакокинетики, связанных с различиями в клиренсе креатинина (КК).

При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс (CIR) уменьшаются, а $T_{1/2}$ увеличивается.

Показания к применению

Бактериальные инфекции, чувствительные к левофлоксацину, у взрослых:

- внебольничная пневмония;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.

При применении препарата Ремедиа следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране (см. раздел «Особые указания»).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к левофлоксацину, любому другому компоненту препарата или другим препаратам из группы фторхинолонов;
- Эпилепсия;
- Поражения сухожилий при применении фторхинолонов в анамнезе;
- Псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis) (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»;
- Беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода);
- Период лактации (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста костей у ребенка);
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста).

С осторожностью

- У пациентов, предрасположенных к развитию судорог [у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациентов, одновременно принимающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин] (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск гемолитических реакций при лечении хинолонами).
- У пациентов с нарушением функции почек (требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования, см. раздел «Способ применения и дозы»).
-У пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; у пациентов женского пола, у пациентов с некорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики) (см. разделы «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- У пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение пероральными гипогликемическими препаратами, например, глибенкламидом или препаратами инсулина (возрастает риск развития гипогликемии).

- У пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск возникновения аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина).
- У пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания (см. раздел «Особые указания»).

Способ применения и дозы

Режим дозирования и продолжительность лечения

Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания. Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом Ремедиа рекомендуется продолжать в течение не менее 48-78 часов после нормализации температуры тела или достоверный эрадикации возбудителя.

Лечение препаратом Ремедиа нельзя прерывать или досрочно прекращать без указания врача.

В зависимости от состояния пациента через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного инфузионного введения на прием той же дозы препарата в таблетках (в связи с тем, что биодоступность левофлоксацина при приеме таблеток препарата Ремедиа составляет 99-100%) (см. раздел «Фармакокинетика»).

Если случайно пропущено введение препарата, то надо, как можно скорее, ввести пропущенную дозу и далее продолжать вводить препарат согласно рекомендованному режиму дозирования.

Рекомендуемые режим дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин):

- *внебольничная пневмония:* по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки (соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина) в течение 7-14 дней;
- *неосложненные инфекции мочевыводящих путей:* по 250 мг левофлоксацина 1 раз в сутки *(соответственно суточная доза 250 мг левофлоксацина)*- в течение 3 дней;
- *осложненные инфекции мочевыводящих путей :* по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) - в течение 7-14 дней;
- *пиелонефрит:* по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки (соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина) - в течение 7-10 дней;
- *инфекции кожных покровов и мягких тканей:* по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки *(соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина)* - в течение 7- 14 дней;

- *хронический бактериальный простатит:* по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки *(соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина)* - в течение 28 дней;

- *комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза*: по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в сутки *(соответственно суточная доза 500-1000 мг левофлоксацина)* - до 3-х месяцев.

- *профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения:* по 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки *(соответственно суточная доза 500 мг левофлоксацина)* – до 8 недель;

Режим дозирования у пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин)

Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек требуется снижать дозу препарата (см. таблицу ниже).

Клиренс креатинина, мл/мин	Режим дозирования препарата Ремедиа		
	Рекомендуемая доза при КК> 50 мл/мин: 250 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК> 50 мл/мин: 500 мг/24 ч	Рекомендуемая доза при КК> 50 мл/мин: 500 мг/12 ч
	Первоначальная доза 250 мг	Первоначальная доза 500 мг	Первоначальная доза 500 мг
50-20	Далее 125 мг/24 ч	Далее 250 мг/24 ч	Далее 250 мг/12 ч
<19-10	Далее 125 мг/48 ч	Далее 125 мг/24 ч	Далее 1 25 мг/12 ч
<10 (в том числе при гемодиализе и ПАПД*)	Далее 125 мг/48 ч	Далее 125 мг/24 ч	Далее 125 мг/24 ч

* - после диализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз.

Режим дозирования у пациентов с нарушениями функции печени

При нарушении функции печени коррекция дозы не требуется, так как левофлоксацин метаболизируется в печени в незначительной степени.

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования, за исключением случаев снижения КК до 50 мл/мин и ниже.

Способ применения

Препарат Ремедиа вводят один или два раза в сутки. Препарат Ремедиа 500 мг вводят МЕДЛЕННО внутривенно капельно. Продолжительность инфузии 1 флакона препарата Ремедиа 500 мг (100 мл инфузионного раствора с 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 мин, в случае введения половины флакона (50 мл с 250 мг левофлоксацина) продолжительность инфузии должна составлять не менее 30 мин (см. раздел «Особые указания»).

Препарат Ремедиа, раствор для инфузий, 500 мг совместим со следующими инфузионными растворами: 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, 2,5% раствор Рингера с декстрозой, комбинированные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

Раствор препарата 500 мг нельзя смешивать с гепарином или растворами, имеющими щелочную реакцию (например, с раствором бикарбоната натрия).

После извлечения флакона из картонной пачки инфузионный раствор при комнатном освещении может храниться без светозащиты не более 3 дней!

Побочное действие

Указанные ниже побочные эффекты представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (≥1/10000) (включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не предоставляется возможным).

Нарушения со стороны сердца:

редко — синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения;

частота неизвестна (постмаркетинговые данные) — удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца (см. разделы «Передозировка», «Особые указания»);

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто — лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови), эозинофилия (увеличение количества эозинофилов в периферической крови);

редко — нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови), тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови);

частота неизвестна (постмаркетинговые данные) — панцитопения (уменьшение количества всех форменных элементов в периферической крови), агранулоцитоз (отсутствие или резкое уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови), гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто — головная боль, головокружение;

нечасто — сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса);

редко — парестезия, судороги (см. раздел «Особые указания»);

частота неизвестна (постмаркетинговые данные) — периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия (см. раздел «Особые указания»),

дискинезия, экстрапирамидные расстройства, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая потерю обоняния, обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Нарушения со стороны органа зрения:

редко — нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения;

частота неизвестна (постмаркетинговые данные) — преходящая потеря зрения, увеит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто — вертиго (чувство отклонения или кружения собственного тела или окружающих предметов);

редко — звон в ушах;

частота неизвестна (постмаркетинговые данные)— снижение слуха, потеря слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто — одышка;

частота неизвестна (постмаркетинговые данные) — бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто — диарея, рвота, тошнота;

нечасто — боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор;

частота неизвестна (постмаркетинговые данные)— геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит (см. раздел «Особые указания»), панкреатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто — повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;

редко — острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто — сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз;

частота неизвестна (постмаркетинговые данные)— токсический эпидермальный некролизис, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и УФ излучению), (см. раздел «Особые указания»), лейкоцитокластический васкулит, стоматит.

Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после приема первой дозы препарата.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

нечасто — артралгия, миалгия;

редко — поражение сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis) (см. раздел «Особые указания»);

частота неизвестна (постмаркетинговые данные)- рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например ахиллова сухожилия. Этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения и может носить двухсторонний характер (см. раздел «Особые указания»)), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

нечасто — анорексия;

редко — гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом (возможные признаки гипогликемии: «волчий» аппетит, нервозность, испарина, дрожь);

частота неизвестна — гипергликемия, гипогликемическая кома (см. раздел «Особые указания»).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

нечасто — грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: флебит

редко — снижение артериального давления (АД).

Общие расстройства:

часто: реакция в месте введения (болезненность, гиперемия кожи).

нечасто — астения;

редко — пирексия (повышение температуры тела);

частота неизвестна — боль (включая боль в спине, груди и конечностях).

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко — ангионевротический отек;

частота неизвестна (постмаркетинговые данные) — анафилактический шок, анафилактоидный шок.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто — повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, АЛТ, АСТ), увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ);

нечасто — повышение концентрации билирубина в крови;

частота неизвестна (постмаркетинговые данные) — тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с фатальным

исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом), гепатит, желтуха.

Нарушения психики:

часто — бессонница;

нечасто — чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания;

редко — психические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация (возбуждение), нарушения сна, ночные кошмары;

частота неизвестна (постмаркетинговые данные) — нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки.

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам:

очень редко — приступы порфирии (очень редкой болезни обмена веществ) у пациентов с порфирией.

Передозировка

Симптомы передозировки

Исходя из данных, полученных в токсикологических исследованиях на животных, важнейшими ожидаемыми симптомами острой передозировки препарата Ремедиа являются симптомы со стороны центральной нервной системы (нарушения сознания, включая спутанность сознания, головокружение и судороги).

При постмаркетинговом применении препарата при передозировке наблюдались эффекты со стороны центральной нервной системы, включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор.

Возможно развитие тошноты и эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных дозами левофлоксацина, превышающими терапевтические, было показано удлинение интервала QT.

Лечение передозировки

В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая ЭКГ-мониторирование. Лечение симптоматическое. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности

С теофиллином, фенбуфеном или подобными лекарственными средствами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), снижающими порог судорожной готовности головного мозга.

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено. Однако при одновременном применении хинолонов и теофиллина, НПВП и других препаратов, снижающих порог судорожной готовности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной готовности головного мозга.

Концентрация левофлоксацина при одновременном приеме фенбуфена повышается только на 13%.

С непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К).

У пациентов, принимавших левофлоксацин в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или развитие кровотечения, в т.ч. и тяжелого. Поэтому при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.

С пробенецидом и циметидином.

При одновременном применении лекарственных препаратов, нарушающих почечную канальцевую секрецию, таких как пробенецид и циметидин, и левофлоксацина следует соблюдать осторожность особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина на 24% и пробенецида на 34%. Маловероятно, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек.

С циклоспорином.

Левофлоксацин увеличивал период полувыведения циклоспорина на 33%. Так как это увеличение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

С глюкокортикостероидами.

Одновременный прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

С лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT.

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Прочие

Проведенные клинико-фармакологические исследования для изучения возможных фармакокинетических взаимодействий левофлоксацина с кальция карбонатом, дигоксином, глибенкламидом, ранитидином и варфарином показали, что фармакокинетика левофлоксаци-

на при одновременном применении с этими препаратами не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.

Особые указания

Госпитальные инфекции, вызванные синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), могут потребовать комбинированного лечения.

Распространенность приобретенной резистентности высеваемых штаммов микроорганизмов может изменяться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим требуется информация о резистентности к препарату в конкретной стране; для терапии тяжелых инфекций или при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левофлоксацину.

Метициллинрезистентный золотистый стрептококк.

Имеется высокая вероятность того, что метициллин-резистентный золотистый стафилококк будет резистентным к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метициллин-резистентным золотистым стафилококком, в случае если лабораторные анализы не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левофлоксацину.

Продолжительность инфузий

Следует строго придерживаться рекомендуемой продолжительности введения, которая должна составлять не менее 60 мин (для 100 мл инфузионного раствора) или 30 мин (для 50 мл раствора). Опыт применения левофлоксацина показывает, что во время инфузии может наблюдаться усиленное сердцебиение и транзиторное снижение артериального давления. В редких случаях может быть сосудистый коллапс. Если во время вливания левофлоксацина наблюдается выраженное снижение артериального давления, вливание немедленно прекращают.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Как и другие хинолоны, левофлоксацин должен с большой осторожностью применяться у пациентов с предрасположенностью к судорогам. К таким пациентам относятся пациенты с предшествующими поражениями ЦНС, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; пациенты, одновременно получающие препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен и другие подобные ему НПВП или другие препараты, понижающие порог судорожной готовности, такие как теофиллин (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Псевдомембранозный колит

Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с кровью может быть симптомов псевдомембранозного колита, вызываемого Clostridium difficile. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, тейкопланин или метронидазол внутрь). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Тендинит

Редко наблюдаемый тендинит при применении хинолонов, включая левофлоксацин, может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Этот побочный эффект может развиться в течение 48 ч после начала лечения и может быть двусторонним. Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита. Риск разрыва сухожилий может повышаться при одновременном приеме глюкокортикостероидов. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить лечение препаратом Ремедиа и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально фатальные, реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок) (см. раздел «Побочное действие»). Пациентам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Тяжелые буллезные реакции

При приеме левофлоксацина наблюдались случаи тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития каких-либо реакций со стороны кожи или слизистых оболочек пациент должен немедленно обратиться к врачу и не продолжать лечения до его консультации.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях развития печеночного некроза, включая развитие фатальной печеночной недостаточности при применении левофлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, с сепсисом (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и срочного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд и боли в животе.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Так как левофлоксацин экскретируется, главным образом, через почки у пациентов с нарушением функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Предотвращение развития реакций фотосенсибилизации

Хотя фотосенсибилизация при применении левофлоксацина развивается очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется подвергаться без особой необходимости сильному солнечному или искусственному УФ-облучению (например, посещать солярий).

Суперинфекция

Как и при применении других антибиотиков, применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к усиленному размножению нечувствительных к нему микроорганизмов, (бактерий и грибов), что может вызывать изменения микрофлоры, которая в норме присутствует у человека. В результате может развиться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения обязательно проводить повторную оценку состояния пациента и в случае развития во время лечения суперинфекции следует принимать соответствующие меры.

Удлинение интервала QT.

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин.

При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдром врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, таких как антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики.

Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому следует с осторожностью применять у них фторхинолоны, включая левофлоксацин. (см. разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Передозировка» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется предрасположенность к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами, что следует принимать во внимание при лечении левофлоксацином.

Гипо- и гиперликемия (дисгликемия)

Как и при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии, обычно у пациентов с сахарным диабетом, получающих одновременно лечение пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или препаратами инсулина. Сообщалось о случаях развития гипогликемической комы. У пациентов с сахарным диабетом требуется мониторинг концентрации глюкозы в крови (см. раздел «Побочное действие»).

Периферическая нейропатия.

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая нейропатия, начало которой может быть быстрым. Если у пациента появляются симптомы нейропатии, применение левофлоксацина должно быть прекращено. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений.

Обострение псевдопаралитической миастении (myasthenia gravis)

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, характеризуются блокирующей нервно-мышечное проведение активностью и могут усиливать мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. В постмаркетинговом периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и смертельный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациента с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел «Побочное действие»).

Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения

Применение левофлоксацина у человека по этому показанию основано на данных по чувствительности к нему *Bacillus anthracis*, полученных в исследованиях in vitro и в экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, а также на ограниченных данных применения левофлоксацина у человека. Лечащие врачи должны обращаться к национальным и/или международным документам, которые отражают выработанную общими усилиями точку зрения по лечению сибирской язвы.

Психотические реакции

При применении хинолонов, включая левофлоксацин, сообщалось о развитии психотических реакций, которые в очень редких случаях прогрессировали до развития суицидаль-

ных мыслей и нарушений поведения с причинением себе вреда (иногда после введения разовой дозы левофлоксацина. При развитии таких реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Н*арушения зрения*

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на лабораторные тесты.

У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.

Влияние па способность управлять транспортными средствами, механизмами

Такие побочные эффекты препарата Ремедиа, как головокружение или вертиго, сонливость и расстройства зрения (см. раздел «Побочное действие»), могут снижать психомоторные реакции и способность к концентрации внимания. Поэтому в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем, при обслуживании машин и механизмов, при выполнении работ в неустойчивом положении.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 5 мг/мл.

По 100 мл препарата в пластиковый флакон. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска:

по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Симпекс Фарма Пвт.Лтд., Индия

Б-4/160, Сафдарджанг Энклав,

Нью-Дели-110029, Индия

Производитель:

Симпекс Фарма Пвт.Лтд, Индия

Завод: Участок № 2, 3, 4 и 5, Сек.- 6Б, IIE, СИДКУЛ, Ранипур, Харидвар – 249403, Уттараханд, Индия.

Адрес для приема претензий:

ЗАО «Корал-Мед»

119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д. 34,

Тел.: +7 (495) 935-76-65

Представитель компании Азхар Джамал

SIMPEX PHARMA PVT. LTD. INDIA New Delhi