

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛСР-001307/10-26 10 15

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РЕМЕДИА

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Ремедиа

Международное непатентованное название: левофлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 250 мг содержит:

активное вещество: левофлоксацина гемигидрат - 256,0 мг, эквивалентный 250,0 мг левофлоксацина;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 74,0 мг; повидон К-30 - 5,0 мг; кросповидон - 12,0 мг; кремния диоксид коллоидный - 4,0 мг; магния стеарат - 2,0 мг; натрия лаурилсульфат - 7,0 мг; **пленочная оболочка:** вещество для пленочного покрытия Желтое (гипромеллоза, тальк, титана диоксид, краситель железа желтый) - 9,0 мг; пропиленгликоль - 1,0 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 500 мг содержит:

активное вещество: левофлоксацина гемигидрат - 512,0 мг, эквивалентный 500,0 мг левофлоксацина;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 81,0 мг; повидон К-30 - 9,0 мг; кросповидон - 27,0 мг; кремния диоксид коллоидный - 6,0 мг; магния стеарат - 5,0 мг; натрия лаурилсульфат - 10,0 мг; **пленочная оболочка:** вещество для пленочного покрытия Желтое (гипромеллоза, тальк, титана диоксид, краситель железа желтый) - 15,0 мг; пропиленгликоль - 2,0 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 750 мг содержит:

активное вещество: левофлоксацина гемигидрат - 768,0 мг, эквивалентный 750,0 мг левофлоксацина;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 228,0 мг; повидон К-30 - 22,0 мг; кросповидон - 45,0 мг; кремния диоксид коллоидный - 11,0 мг; магния стеарат - 11,0 мг; натрия лаурилсульфат - 15,0 мг; **пленочная оболочка:** вещество для пленочного

покрытия Желтое (гипромеллоза, тальк, титана диоксид, краситель железа желтый)- 30,0 мг;
пропиленгликоль -3,0 мг.

Описание:

Таблетки 250 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне таблетки.

Таблетки 500 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне таблетки.

Таблетки 750 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: J01MA12

Фармакологическое действие:

Фармакодинамика

Левوفлоксацин - синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левовращающий изомер офлоксацина. Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток. Эффективен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях *invitro* так и *invivo*.

Invitro

Чувствительные микроорганизмы (МПК < 2 мг/л; зона ингибирования > 17 мм)

-Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus coagulase-negative* *menthe-S(I)* [коагулазонегативные метициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные], *Staphylococcus aureus menthe-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis menthe-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus* spp. CNS (коагулазонегативные), *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 cloacae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae ampi-S/R* (ампициллин-

чувствительные/-резистентные), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis* $\beta+\beta$ - (продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* non PPNG/PPN (продуцирующие и не 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., *Propionibacterium* 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 = 4 мг/л; зона ингибирования 16-14 мм)

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* *menthe-R* (метициллин-резистентные), *Staphylococcus haemolyticus* *menthe-R* (метициллин-резистентные).

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campylobacter jejuni/coli*.

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

Резистентные к левофлоксацину микроорганизмы (МПК > 8 мг/л; зона ингибирования < 13 мм):

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* *menthe-R* (метициллин-резистентные), *Staphylococcus coagulase-negative* *menthe-R* (коагулазонегативные метициллин-резистентные).

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans*.

- Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron*.

- Другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium*.

In vivo.

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

- Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Citobacter 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*.

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 перекрёстной резистентности между левофлоксацином и другими противомикробными средствами.

Фармакокинетика

Абсорбция

Левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь, прием пищи мало влияет на его абсорбцию. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99-100%. После однократного приема 500 мг левофлоксацина максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 1-2 ч и составляет $5,2 \pm 1,2$ мкг/мл. Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левофлоксацина в плазме крови при приеме 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 ч.

На 10 день приема внутрь препарата Ремедиа 500 мг 1 раз в сутки C_{max} левофлоксацина составляла $5,7 \pm 1,4$ мкг/мл, а минимальная концентрация левофлоксацина (концентрация перед приемом очередной дозы) (C_{min}) в плазме крови составляла $0,5 \pm 0,2$ мкг/мл.

На 10 день приема внутрь препарата Ремедиа 500 мг 2 раза в сутки C_{max} составляла $7,8 \pm 1,1$ мкг/мл, а C_{min} — $3,0 \pm 0,9$ мкг/мл.

Распределение

Связь с белками сыворотки крови составляет 30-40%. После однократного и повторного приема 500 мг левофлоксацина объем распределения левофлоксацина составляет, в

среднем, 100 л, что указывает на хорошее проникновение левофлоксацина в органы и ткани организма человека.

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

После однократного приема внутрь 500 мг левофлоксацина максимальные концентрации левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и жидкости эпителиальной выстилки достигались в течение 1 ч или 4 ч и составляли 8,3 мкг/г и 10,8 мкг/мл, соответственно, 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.

После 5 дней приема внутрь 500 мг левофлоксацина средние концентрации левофлоксацина через 4 ч после последнего приема препарата в жидкости эпителиальной выстилки составляли 9,94 мкг/мл и в альвеолярных макрофагах – 97,9 мкг/мл.

Проникновение в легочную ткань

Максимальные концентрации в легочной ткани после приема внутрь 500 мг левофлоксацина составляли приблизительно 11,3 мкг/г и достигались через 4-6 ч после приема препарата с коэффициентами пенетрации 2-5, по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Проникновение в альвеолярную жидкость

После 3-х дней приема 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки максимальные концентрации левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после приема препарата и составляли 4,0 и 6,7 мкг/мл, соответственно, с коэффициентом пенетрации 1, по сравнению с концентрациями в плазме крови.

Проникновение в костную ткань

Левофлоксацин хорошо проникает 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. Максимальные концентрации левофлоксацина в губчатой костной ткани проксимального отдела бедренной кости после приема 500 мг препарата внутрь составляли приблизительно 15,1 мкг/г (через 2 ч после приема препарата).

Проникновение в спинномозговую жидкость

Левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Проникновение в ткань предстательной железы

После приема внутрь 500 мг левофлоксацина 1 раз в сутки в течение 3-х дней, средняя концентрация левофлоксацина в ткани предстательной железы составляла 8,7 мкг/г, среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляло 1,84.

Концентрация в моче

Средние концентрации в моче через 8-12 ч после приема внутрь дозы 150, 300 и 600 мг левофлоксацина составляли 44 мкг/мл, 91 мкг/мл и 162 мкг/мл, соответственно.

Метаболизм

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

Выведение

После приема внутрь левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы крови (период полувыведения ($T_{1/2}$ – 6 – 8ч). Выведение, преимущественно, через почки (более 85% принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина левофлоксацина после однократного приема 500 мг составлял $175 \pm 29,2$ мл/мин.

Отсутствуют существенные различия в фармакокинетике левофлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь, что подтверждает, что прием внутрь и внутривенное введение 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.

Фармакокинетика при почечной недостаточности после однократного приема внутрь 500 мг препарата Ремедиа.

КК (мл/мин)	< 20	20-49	50-80
CIR(мл/мин)	13	26	57
$T_{1/2}$ (ч)	35	27	9

Показания к применению:

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей (в том числе осложненные);
- комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулёза;
- госпитальная пневмония (для дозировки 750 мг).

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим фторхинолонам, а также к вспомогательным веществам препарата, эпилепсия, псевдопаралитическая миастения (myastheniagravis), поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами, беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода), период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у ребенка), детский и подростковый возраст (до 18 лет).

С осторожностью

-У пациентов, предрасположенных к развитию судорог (у пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациентов одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин).

-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).

-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 врождённого удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приёме лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT (антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

- У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические препараты, например глибенкламид или препараты инсулина (возрастает риск развития гипогликемии).

- У пациентов с тяжёлыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжёлые неврологические реакции (повышенный риск возникновения аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина).

- У пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Левофлоксацин противопоказан к применению у беременных и кормящих грудью женщин.

Способ применения и дозы:

Препарат Ремедиа в дозе 250 мг или 500 мг принимают внутрь один или два раза в сутки, в дозе 750 мг принимают внутрь один раз в сутки. Таблетки следует проглатывать, не разжёвывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). При необходимости таблетки можно разламывать по риске.

Препарат можно принимать перед едой или в любое время между приёмами пищи, так как приём пищи не влияет на абсорбцию препарата.

Учитывая то, что биодоступность левофлоксацина при приёме препарата Ремедиа в таблетках равна 99 - 100 %, в случае перевода пациента с внутривенной инфузии левофлоксацина на приём таблеток следует продолжать лечение в той же дозе, которая применялась при внутривенной инфузии.

В случае пропуска приёма препарата Ремедиа необходимо как можно скорее принять очередную дозу и далее продолжать принимать препарат согласно рекомендованному режиму его дозирования.

Рекомендуемая доза препарата для взрослых с нормальной функцией почек ($КК > 50$ мл/мин):

При остром синусите - по 2 таблетки 250 мг, или по 1 таблетке 500 мг в течение 10-14 дней, или по 1 таблетке 750 мг 1 раз в день в течение 5 дней;

При обострении хронического бронхита - по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1 раз в день в течение 7-10 дней;

При госпитальной пневмонии - по 1 таблетке 750 мг 1 раз в день в течение 7-14 дней;

При внебольничной пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (включая мультирезистентные штаммы — MDRSP*), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* или *Mycoplasma pneumoniae* - по 2 таблетки 250 мг или при внебольничной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae* (исключая MDRSP), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Chlamydia pneumoniae* или *Mycoplasma pneumoniae* по 1 таблетке 500 мг 1-2 раза в день в течение 7-14 дней, или по 1 таблетке 750 мг 1 раз в день в течение 5 дней;

При неосложнённых инфекциях мочевыводящих путей - по 1 таблетке 250 мг 1 раз в день в течение 3-х дней;

При осложнённых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* — по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1 раз в день в течение 7-14 дней, или при осложнённых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* или *Proteus mirabilis* по 1 таблетке 750 мг 1 раз в день в течение 5 дней;

При пиелонефрите - по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1 раз в день в течение 7-10 дней;

При хроническом бактериальном простатите - по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1 раз в день в течение 28 дней;

При инфекциях кожных покровов и мягких тканей - по 2 таблетки 250 мг или по 1 таблетке 500 мг 1 или 2 раза в день или при осложнённых инфекциях кожных покровов и мягких тканей по 1 таблетке 750 мг 1 раз в день в течение 10-14 дней.

* — 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.

При комплексном лечении лекарственно-устойчивых форм туберкулёза - внутрь, по 1 таблетке 500 мг 1 - 2 раза в сутки до 3-х месяцев.

Для пациентов с нарушениями функции почек (КК < 50 мл/мин):

Клиренс креатинина, мл/мин	Первоначальная доза – 250 мг	Первоначальная доза – 500 мг		Первоначальная доза – 750 мг
50-20	Первоначальная доза - 250мг/24ч, далее 125мг/24ч	Первоначальная доза - 500мг/24ч, далее 250мг/24ч	Первоначальная доза - 500мг/12ч, далее 250мг/12ч	750 мг/48ч
19-10	Первоначальная доза - 250мг/24ч, далее 125мг/48ч	Первоначальная доза - 500мг/24ч, далее 125мг/24ч	Первоначальная доза - 500мг/12ч, далее 125мг/12ч	Первоначальная доза - 750мг/48ч, далее 250мг/24ч
Менее 10 (включая гемодиализ и ДАПД) *	Первоначальная доза - 250мг/24ч, далее 125мг/48ч	Первоначальная доза - 500мг/24ч, далее 125мг/24ч	Первоначальная доза - 500мг/12ч, далее 125мг/24ч	Первоначальная доза - 750мг/48ч, далее 250мг/24ч

* После гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа (ДАПД) не требуется введение дополнительных доз.

При нарушении функции печени не требуется специального подбора доз, поскольку левофлоксацин лишь в незначительной степени метаболизируется в печени и выводится преимущественно почками.

Длительность терапии зависит от типа заболевания (см. выше). Во всех случаях лечение рекомендуется продолжать от 48 до 72 ч после исчезновения симптомов заболевания.

Применение у пациентов пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста при нормальной функции почек не требуется.

Побочное действие:

Частота проявления побочных реакций распределяется следующим образом: 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 представляется возможным).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто - микозы, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто - лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови), эозинофилия (увеличение количества эозинофилов в периферической крови).

Редко - тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови), нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови).

Частота неизвестна - панцитопения (уменьшение количества всех форменных элементов в периферической крови), агранулоцитоз (отсутствие или резкое уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови), гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко - ангионевротический отёк.

Частота неизвестна — гиперчувствительность, анафилактикоидный шок, анафилактический шок (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто - анорексия.

Редко - гипогликемия, как правило, у пациентов с сахарным диабетом (возможные признаки гипогликемии: повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь) (см. раздел «Особые указания»).

Частота неизвестна - гипергликемия, гипогликемическая кома.

Нарушения психики

Часто - бессонница.

Нечасто - чувство беспокойства, тревога, спутанность сознания.

Редко - психотические нарушения (например, галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация, нарушения сна, ночные кошмары.

Частота неизвестна — психотические реакции, связанные с суицидальными мыслями или попытками и с попытками причинения вреда собственному здоровью (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто - головная боль, головокружение.

Нечасто — сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса).

Редко - судороги, парестезия.

Частота неизвестна — сенсорная или сенсорно-моторная периферическая нейропатия; дискинезия, экстрапирамидные расстройства, 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

Очень редко — нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения, увеит.

Частота неизвестна - преходящая потеря зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто - вертиго.

Редко — звон в ушах.

Частота неизвестна - снижение слуха, потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца

Редко - синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.

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

Нарушения со стороны сосудов

Редко - снижение артериального давления.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения**Нечасто* - одышка.

Частота неизвестна - бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы

Часто - диарея, рвота, тошнота.

Нечасто - боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор.

Частота неизвестна — диарея с примесью крови, которая в очень редких случаях может указывать на развитие энтероколита, включая псевдомембранозный колит, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто - повышение активности «печёночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы).

Нечасто - повышение концентрации билирубина в крови.

Частота неизвестна - гепатит, желтуха, тяжёлая печёночная недостаточность, включая случаи развития острой печёночной недостаточности, иногда с фатальным исходом, особенно у пациентов с тяжёлым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто - сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз.

Частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), экссудативная многоформная эритема, реакции фоточувствительности, лейкоцитокластический васкулит,

стоматит. Реакции на слизистой оболочке могут иногда возникать после первой дозы препарата.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто - артралгия, миалгия.

Редко - поражение сухожилий (см. раздел «Особые указания»), включая тендинит, мышечная слабость, которая может иметь особое значение для пациентов с миастенией

Частота неизвестна - рабдомиолиз, разрыв сухожилия (данный побочный эффект может развиваться в течение 48 часов после начала терапии, и может отмечаться билатерально), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто - повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Редко - острая почечная недостаточность (например, обусловленная развитием интерстициального нефрита).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто - астения.

Редко – гипертермия (повышение температуры тела).

Прочие побочные эффекты, которые могут быть связаны с приёмом фторхинолонов: приступы порфирии у пациентов с порфирией.

Частота неизвестна - боль (включая боль в спине, груди, конечностях).

Передозировка:

Симптомы

Ожидаемые симптомы передозировки препарата Ремедиа проявляются со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания, галлюцинации, тремор, головокружение, нарушение сознания и приступы судорог по типу эпилептических). Кроме того, могут отмечаться желудочно-кишечные расстройства (например, тошнота) и эрозивные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Со стороны сердечно-сосудистой системы может наблюдаться удлинение интервала QT.

Лечение

Лечение симптоматическое. В случае острой передозировки показано промывание желудка и введение антацидов для защиты слизистой оболочки желудка. Необходимо

проведение ЭКГ-мониторинга для отслеживания интервала QT. Левофлоксацин не выводится посредством диализа. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности

С препаратами, содержащими магний, алюминий, железо и цинк, диданозином

Препараты, содержащие двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли цинка или железа (лекарственные препараты для лечения анемии), магний- и/или алюминий-содержащие препараты (такие как антациды), диданозин (только лекарственные формы, содержащие в качестве буфера алюминий или магний), рекомендуется принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема таблеток Ремедиа.

Соли кальция оказывают минимальный эффект на абсорбцию левофлоксацина при его приеме внутрь.

С сукральфатом

Действие препарата Ремедиа значительно ослабляется при одновременном применении сукральфата (средства для защиты слизистой оболочки желудка).

Пациентам, получающим левофлоксацин и сукральфат, рекомендуется принимать сукральфат через 2 ч после приема левофлоксацина.

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

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено. Однако при одновременном применении хинолонов и теофиллина, нестероидных противовоспалительных препаратов 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 K)

У пациентов, получавших лечение левофлоксацином в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/международного нормализованного отношения и/или развитие кровотечения, в том числе, и тяжелого. Поэтому при одновременном применении не прямых 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 $T_{1/2}$ циклоспорина на 33%. Так как это увеличение является клинически незначимым, коррекция 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 дигоксином, глибенкламидом, ранитидином и варфарином показали, что фармакокинетика левофлоксацина при одновременном применении с этими препаратами не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.

Особые указания:

Лечение госпитальных инфекций, вызванных определёнными возбудителями (*Pseudomonas aeruginosa*), может потребовать комбинированной терапии. Распространённость приобретённой 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 тяжёлых инфекций и при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левофлоксацину.

*Метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus* (MRSA)*

Метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* наиболее вероятно обладают перекрёстной резистентностью к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому терапия левофлоксацином не рекомендуется в случае подозрения или в случае подтверждения заболевания, вызванного MRSA до тех пор, пока не подтвердится чувствительность микроорганизма к левофлоксацину.

Тендинит и разрыв сухожилий

В редких случаях при приёме препарата Ремедиа может развиваться тендинит. Тендинит (прежде всего, воспаление ахиллова сухожилия), развившийся на фоне применения препарата, может привести к разрыву сухожилий. Этот побочный эффект может развиваться в течение 48 ч после начала лечения и может быть двусторонним. Больные пожилого возраста и пациенты, принимающие глюкокортикостероиды, наиболее предрасположены к развитию тендинита. При приёме препарата данной группой пациентов, следует тщательно наблюдать за их состоянием. Пациенты должны сообщать лечащему врачу о появлении симптомов тендинита. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить лечение препаратом Ремедиа и начать соответствующее лечение поражённого сухожилия, например, обеспечив ему состояние покоя (см. разделы «Противопоказания», «Побочное действие»).

*Заболевания, вызванные *Clostridium difficile**

Диарея, в особенности тяжёлая, персистирующая форма с примесью крови, возникающая во время или после приёма препарата, может быть признаком заболевания, вызываемого *Clostridium difficile*. Наиболее тяжёлая форма данного заболевания - псевдомембранозный колит. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно прекратить приём препарата Ремедиа и сразу начать специфическую антибиотикотерапию (например, приём внутрь ванкомицина). В этом случае препараты, тормозящие перистальтику кишечника противопоказаны.

Пациенты, предрасположенные к развитию судорог

Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжёлая черепно-мозговая травма) возможно развитие судорог. Также следует соблюдать осторожность при совместном приёме препарата Ремедиа и препаратов, снижающих порог судорожной готовности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). В случае развития судорог приём препарата Ремедиа следует прекратить.

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы во время лечения хинолонами существует риск развития гемолиза.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку левофлоксацин выводится преимущественно почками, у пациентов с нарушением функции почек требуется коррекция режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы») и контроль над функцией почек. При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек.

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызывать тяжёлые реакции гиперчувствительности, угрожающие жизни пациента (например, ангионевротический отёк, вплоть до анафилактического шока), даже после первого приёма препарата. В случае развития данных реакций следует немедленно прекратить лечение препаратом Ремедиа и начать соответствующую терапию.

Тяжёлые буллезные реакции

При приёме левофлоксацина наблюдались случаи тяжёлых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивена-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.

Гипо- и гипергликемия

Как при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипогликемии и гипергликемии, 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»).

Предупреждение реакций фоточувствительности

Хотя случаи проявления реакций фоточувствительности во время приёма левофлоксацина очень редки, необходимо избегать солнечного и искусственного ультрафиолетового облучения (солярий) во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левофлоксацином во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация).

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 изменение микрофлоры, которая в норме присутствует у человека. В результате может развиваться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения обязательно проводить повторную

оценку состояния пациента, и, в случае развития во время лечения суперинфекции, следует принимать соответствующие меры.

Психотические реакции

У пациентов, принимающих хинолоны, в том числе левофлоксацин, возможно развитие психотических реакций. В очень редких случаях даже после приёма первой дозы левофлоксацина данные реакции могут перейти в суицидальные мысли и поведение, направленное на причинение вреда своему здоровью (см. раздел «Побочное действие»). В случае появления описанных выше реакций, следует прекратить приём препарата Ремедиа и предпринять соответствующие меры. Следует применять с осторожностью при назначении пациентам с психозами или пациентам, имеющим психические заболевания в анамнезе.

Нарушения зрения

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.

Увеличение интервала QT

Следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска для удлинения интервала QT:

- врождённое удлинение интервала QT;
- одновременный приём препаратов, удлиняющих интервал QT (например, антиаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- нарушения электролитного баланса (например, гипокалиемия, гипомagneмия);
- пациенты пожилого возраста;
- пациенты женского пола;
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Периферическая нейропатия

При приёме фторхинолонов, в том числе при приёме левофлоксацина, были сообщения о развитии сенсорной или сенсомоторной периферической нейропатии, симптомы которой развиваются быстро. Если у пациента появились симптомы нейропатии, следует прекратить приём препарата Ремедиа для того, чтобы предотвратить развития необратимого состояния заболевания.

Обострение псевдопаралитической миастении (myastheniagravis)

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»).

Лабораторные тесты

Левофлоксацин может давать ложноположительный результат на опиаты, определяемые в моче с помощью иммунологических тестовых систем. В связи с этим во время лечения левофлоксацином необходимо использовать более специфические методы анализа на опиаты.

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

Нарушения функции печени и желчевыводящих путей

Были получены сообщения о развитии некроза печени включая развитие фатальной печёночной недостаточности при приёме левофлоксацина. Данные явления наблюдались, прежде всего, у пациентов с тяжёлым течением какого-либо заболевания (например, сепсис) (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и немедленного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд и боли в животе.

Влияние на управление 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. Это может представлять собой определенный риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, при управлении автомобилем, при обслуживании машин и механизмов, при выполнении работ в неустойчивом положении).

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 750 мг.

По 5 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. 1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения:

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту.

Владелец РУ/Производитель:

Симпекс Фарма Пвт. Лтд.,

Гл. офис: Б-4/160, Сафдаржанг Энклав,

Нью Дели – 110 029, Индия

Адрес места производства:

Завод: 288, СИДКО Эстет, Амбаттур, Ченнай – 600 098, Индия

или

Завод: С-7 по С-13 и С-59 по С-64, Центр Развития Сиггади (СИДКУЛ), Сиггади,

Котдвар – 246149, Дист. Паури Гархвал, Уттараканд, Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:

ЗАО «Корал-Мед»

119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д 34

Телефон: +7 (495) 935-76-65

Факс: +7 (495) 269-07-79

Представитель фирмы



Лаврухин Н.И.