

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ремедиа, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ремедиа, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ремедиа, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: левофлоксацин

Ремедиа, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 250 мг левофлоксацина (в виде гемигидрата).

Ремедиа, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг левофлоксацина (в виде гемигидрата).

Ремедиа, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 750 мг левофлоксацина (в виде гемигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, пропиленгликоль (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ремедиа, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне таблетки.

Ремедиа, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне таблетки.

Ремедиа, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ремедиа показан к применению у взрослых для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит;
- хронический бактериальный простатит;

- инфекции кожных покровов и мягких тканей (в том числе осложненные);
- комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
- госпитальная пневмония (для дозировки 750 мг);
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний левофлоксацин может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам: острый синусит, обострение хронического бронхита, неосложненный цистит. При применении препарата Ремедиа следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретной стране (см. раздел 4.4).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Рекомендуемые режим дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной функцией почек (КК>50 мл/мин)

- *Острый синусит*: по 2 таблетки Ремедиа 250 мг или по 1 таблетке Ремедиа 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 10–14 дней или по 1 таблетке Ремедиа 750 мг 1 раз в день в течение 5 дней.
- *Обострение хронического бронхита*: по 2 таблетки Ремедиа 250 мг или по 1 таблетке Ремедиа 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 7–10 дней.
- *Внебольничная пневмония*: по 2 таблетки Ремедиа 250 мг или по 1 таблетке Ремедиа 500 мг 1–2 раза в сутки (соответственно по 500–1000 мг левофлоксацина) 7–14 дней или по 1 таблетке Ремедиа 750 мг* 1 раз в день в течение 5 дней.
*внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные/ умеренно чувствительные/ резистентные), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.
- *Неосложненный цистит*: по 1 таблетке Ремедиа 250 мг 1 раз в сутки (соответственно по 250 мг левофлоксацина) 3 дня.
- *Осложненные инфекции мочевыводящих путей*: по 2 таблетки Ремедиа 250 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке Ремедиа 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 7–14 дней или по 1 таблетке Ремедиа 750 мг** 1 раз в день в течение 5 дней.
- *Пиелонефрит*: по 2 таблетки Ремедиа 250 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке Ремедиа 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 7–10 дней или по 1 таблетке Ремедиа 750 мг** 1 раз в день в течение 5 дней.
**осложненные инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, и острый пиелонефрит, вызванный *Escherichia coli*, включая случаи сопутствующей bacteriemia.
- *Хронический бактериальный простатит*: по 2 таблетки Ремедиа 250 мг или по 1 таблетке Ремедиа 500 мг 1 раз в сутки (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 28 дней.
- *Инфекции кожных покровов и мягких тканей*: по 2 таблетки Ремедиа 250 мг или по 1 таблетке Ремедиа 500 мг 1–2 раза в сутки (соответственно по 500–1000 мг левофлоксацина) 7–14 дней или при осложненных инфекциях кожных покровов и мягких тканей по 1 таблетке Ремедиа 750 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней.
- *Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза*: по 1 таблетке Ремедиа 500 мг 1–2 раза в сутки (соответственно по 500–1000 мг левофлоксацина) до 3 месяцев.

- При госпитальной пневмонии: по 1 таблетке Ремедиа 750 мг 1 раз в день в течение 7–14 дней.
- Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения: по 2 таблетки Ремедиа 250 мг или по 1 таблетке Ремедиа 500 мг (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 1 раз в сутки до 8 недель.

Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания.

Пропуск дозы

Если случайно пропущен прием препарата, то надо, как можно скорее, принять очередную дозу и далее продолжать принимать препарат Ремедиа согласно рекомендованному режиму его дозирования.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек ($КК \leq 50$ мл/мин)

Левофлоксацин выводится преимущественно почками, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек требуется снижение дозы препарата (см. таблицу ниже).

КК	Режим дозирования таблеток Ремедиа			
	Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин: по 250 мг/ 24 ч	Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин: по 500 мг/ 24 ч	Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин: по 500 мг/ 12 ч	Рекомендуемая доза при КК >50 мл/мин: по 750 мг/ 24 ч
50–20 мл/мин	первая доза: 250 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза: 500 мг, затем по 250 мг/24 ч	первая доза: 500 мг, затем по 250 мг/12 ч	по 750 мг/48 ч
19–10 мл/мин	первая доза: 250 мг, затем по 125 мг/48 ч	первая доза: 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза: 500 мг, затем по 125 мг/12 ч	первая доза: 750 мг/48 ч, затем по 250 мг/ 24 ч
<10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД ¹)	первая доза: 250 мг, затем по 125 мг/48 ч	первая доза: 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза: 500 мг, затем по 125 мг/24 ч	первая доза: 750 мг/48 ч, затем по 250 мг/ 24 ч

¹ после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введение дополнительных доз.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушении функции печени не требуется коррекции режима дозирования, поскольку левофлоксацин лишь незначительно метаболизируется в печени.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Препарат Ремедиа противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Таблетки Ремедиа 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 разделительной бороздке.

Препарат можно принимать перед едой или в любое время между приёмами пищи, так как приём пищи не влияет на абсорбцию препарата (см. раздел 5.2).

Препарат следует принимать не менее чем через 2 ч до или через 2 ч после приема препаратов, содержащих магний и/или алюминий, железо, цинк, или сукральфата (см. раздел 4.5.).

Учитывая то, что биодоступность левофлоксацина при приёме препарата Ремедиа в таблетках составляет 99–100%, в случае перевода пациента с внутривенной инфузии препарата Ремедиа на приём таблеток следует продолжать лечение в той же дозе, которая применялась при внутривенной инфузии (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим фторхинолонам, а также к вспомогательным веществам препарата, перечисленных в разделе 6.1;
- эпилепсия;
- псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis);
- 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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 активности 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, гипوماгнемией); 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.

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 стафилококк

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

Потеря трудоспособности (инвалидизация) и потенциальные необратимые серьезные побочные реакции, обусловленные приемом фторхинолонов

Применение фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, было связано с потерей трудоспособности и развитием необратимых серьезных побочных реакций со стороны различных систем организма, которые могут развиваться одновременно у одного и того же пациента. Побочные реакции, вызванные фторхинолонами, включают тендиниты, разрыв сухожилий, артралгию, миалгию, периферическую нейропатию, а также побочные эффекты со стороны нервной системы (галлюцинации, тревогу, депрессию, бессонницу, головные боли и спутанность сознания). Данные реакции могут развиваться в период от нескольких часов до нескольких недель после начала терапии левофлоксацином. Развитие этих побочных реакций отмечалось у пациентов любого возраста или без наличия предшествующих факторов риска. При возникновении первых признаков или симптомов любых серьезных побочных реакций следует немедленно прекратить применение левофлоксацина. Следует избегать применения фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, у пациентов, у которых отмечались любые из этих серьезных побочных реакций.

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 принимающие препараты, снижающие порог судорожной активности головного мозга, такие как фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты или другие препараты, снижающие порог судорожной активности, такие как теофиллин (см. раздел 4.5). При развитии судорог лечение левофлоксацином следует прекратить.

Псевдомембранозный колит

Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелой степени, упорная и/или с кровью, может быть, симптомом псевдомембранозного колита (возбудитель — *Clostridium difficile*). При подозрении 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.

Острый панкреатит

У пациентов, принимающих левофлоксацин, может развиваться острый панкреатит. Пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита. При появлении тошноты, недомогания, дискомфорта в животе, острой боли в животе или рвоты пациенту следует немедленно обратиться к врачу для медицинского обследования. При подозрении на острый панкреатит следует прекратить применение левофлоксацина и не возобновлять его применение. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с панкреатитом в анамнезе (см. раздел 4.8).

Тендинит

При применении хилолонов, включая левофлоксацин, редко наблюдается тендинит, который иногда может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие, и может быть двусторонним. Этот побочный эффект может развиваться в течение 48 ч после начала лечения или через несколько месяцев после завершения терапии фторхинолонами. Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита; у пациентов, принимающих фторхинолоны, риск разрыва сухожилия может повышаться при одновременном применении глюкокортикоидов. Кроме этого, у пациентов после трансплантации повышен риск развития тендинитов, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении фторхинолонов данной категории пациентов. У пациентов с нарушениями функции почек суточную дозу следует скорректировать на основании клиренса креатинина. Пациентам следует рекомендовать оставаться в покое при появлении первых признаков тендинитов или разрывов сухожилий, и обратиться к лечащему врачу. При подозрении на развитие тендинита или разрыв сухожилия следует немедленно прекратить лечение препаратом Ремедиа и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию (см. разделы 4.3 и 4.8).

Реакции гиперчувствительности

Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально летальные реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок), даже при применении начальных доз (см. раздел 4.8). Пациентам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Тяжелые буллезные реакции

При применении левофлоксацина наблюдались случаи развития тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса—Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.8). В случае развития каких-либо реакций со стороны кожи или слизистых оболочек пациент должен немедленно обратиться к врачу и не продолжать лечение до его консультации.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях развития некроза печени, включая развитие печеночной недостаточности с летальным исходом, при применении левофлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например с сепсисом (см.

раздел 4.8). 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, кожный зуд и боли в животе.

Пациенты с нарушениями функции почек

Так как левофлоксацин экскретируется, главным образом, через почки, у пациентов с нарушениями функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования (см. раздел 4.2). При лечении пациентов пожилого возраста следует учитывать, что у пациентов этой группы часто отмечаются нарушения функции почек (см. раздел 4.2).

Предотвращение развития реакций фотосенсибилизации

Хотя фотосенсибилизация при применении левофлоксацина развивается очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после его окончания подвергаться без особой необходимости сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому 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 развиваться 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 с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипوماгнемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном применении лекарственных препаратов, 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 у них следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая левофлоксацин.

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется предрасположенность к развитию гемолитических реакций 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. Но на фоне терапии левофлоксацином

дисгликемия чаще возникала у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или инсулином. При применении левофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение левофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения левофлоксацином у пациентов пожилого возраста и у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Периферическая нейропатия

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, сообщалось о случаях развития сенсорной и сенсорно-моторной периферической нейропатии, начало которой может быть быстрым. Если у пациента развиваются симптомы нейропатии, применение левофлоксацина должно быть прекращено. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений. Пациенты должны быть информированы о необходимости сообщать своему лечащему врачу о появлении любых симптомов нейропатии. Фторхинолоны не следует назначать пациентам, имеющим в анамнезе указания на периферическую нейропатию.

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 пострегистрационном периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и летальный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациента с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется (см. раздел 4.3).

Применение при воздушно-капельном пути заражения сибирской язвой

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

Психотические реакции, включая суицидальные мысли/попытки, отмечались у пациентов, принимающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, иногда после приема разовой дозы. В случае развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и назначить соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

Нарушения зрения

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога (см. раздел 4.8).

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.

Вспомогательные вещества

Каждая доза препарата Ремедиа содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть практически его не содержит.

Пленочная оболочка таблеток препарата Ремедиа 250, 500 и 750 мг содержит соответственно 1, 2 и 3 мг пропиленгликоля. Это не превышает предельное содержание пропиленгликоля (400 мг/кг для взрослых). Пропиленгликоль может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности

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

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), дидазонин (только лекарственные формы, содержащие в качестве буфера алюминий или магний), рекомендуется принимать не менее чем за 2 ч до приема таблеток Ремедиа или через 2 ч после него.

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 активности 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 активности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной активности головного мозга.

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

С непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К)

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 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 $t_{1/2}$ циклоспоринона на 33%. Поскольку это увеличение клинически не значимо, коррекция дозы циклоспоринона при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

С глюкокортикоидами

Одновременный прием глюкокортикоидов 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.

Дополнительные сведения об особых группах

Исследования взаимодействия не проводились.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан для применения у беременных (см. раздел 4.3).

Лактация

Препарат противопоказан для применения у кормящих грудью женщин (см. раздел 4.3).

Фертильность

Исследования влияния левофлоксацина на фертильность левофлоксацина у человека не проводились. В доклинических исследованиях левофлоксацин не оказывал влияния на фертильность самок и самцов крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Поскольку у некоторых пациентов наблюдались головокружение или вертиго, сонливость, судороги, обморок и расстройства зрения (см. раздел 4.8), необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного наблюдения с частотой более 1% наблюдались бессонница, головная боль, головокружения, а также изменения биохимических показателей функции печени (при этом в ходе пострегистрационного наблюдения регистрировались также случаи тяжелых, угрожающих жизни нарушений функции печени, но частота их не определена).

Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты нежелательных эффектов используются следующие категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Грибковые инфекции
		Развитие резистентности патогенных микроорганизмов
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Лейкопения
		Эозинофилия
	Редко	Нейтропения
		Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Ангioneвротический отек
	Частота неизвестна	Анафилактический шок
		Анафилактоидный шок
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Анорексия
	Редко	Гипогликемия ^а
	Частота неизвестна	Гипергликемия
		Тяжелая гипогликемия вплоть до развития гипогликемической комы ^б

Психические нарушения	Часто	Бессонница
	Нечасто	Чувство беспокойства
		Тревога
		Спутанность сознания
	Редко	Психотические нарушения (галлюцинации, бред)
		Депрессия
		Ажитация (возбуждение)
		Нарушения сна
		Кошмарные сновидения
	Частота неизвестна	Нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки
		Нарушения внимания
		Дезориентация
		Нарушение памяти
		Делирий
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
		Головокружение
	Нечасто	Сонливость
		Тремор
		Дистевзия
	Редко	Парестезия
		Судороги
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Нарушения зрения ^В
	Частота неизвестна	Преходящая потеря зрения
		Увеит
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго
	Редко	Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	Редко	Синусовая тахикардия
		Ощущение сердцебиения
	Частота неизвестна	Удлинение интервала QT
		Желудочковые нарушения ритма ^Г
Нарушения со стороны сосудов	Редко	Снижение артериального давления
	Частота неизвестна	Лейкоцитокластический васкулит

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка
	Частота неизвестна	Бронхоспазм
		Аллергический пневмонит
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея
		Рвота
		Тошнота
	Нечасто	Боли в животе
		Диспепсия
		Метеоризм
		Запор
	Частота неизвестна	Геморрагическая диарея ^д
		Панкреатит (см. раздел 4.4)
		Стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ)
		Повышение активности щелочной фосфатазы
		Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
	Нечасто	Повышение концентрации билирубина в крови
	Частота неизвестна	Тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с фатальным исходом ^е
		Гепатит
		Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей ^ж	Нечасто	Сыпь, сухость кожи, алопеция
		Зуд
		Крапивница
		Гипергидроз
	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз
		Синдром Стивенса—Джонсона
		Экссудативная многоформная эритема
		Реакции фотосенсибилизации
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и	Нечасто	Артралгия
		Миалгия

соединительной ткани	Редко	Поражение сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия)
		Мышечная слабость ³
	Частота неизвестна	Рабдомиолиз
		Разрыв сухожилия ^и
		Разрыв связок
		Разрыв мышц
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови
	Редко	Острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Астения
	Редко	Пирексия
	Частота неизвестна	Боль (включая боль в спине, груди и конечностях)

^а Особенно у пациентов с сахарным диабетом.

^б Особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин.

^в Такие как расплывчатость видимого изображения.

^г Желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», которые могут приводить к остановке сердца.

^д В очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит.

^е Особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, с сепсисом).

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

^з Может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis).

^и Например, ахиллова сухожилия. Этот побочный эффект может развиваться в течение 48 ч после начала лечения и носить двухсторонний характер.

Описание отдельных нежелательных реакций

Подобно другим фторхинолонам, левофлоксацин может вызвать поражение ЦНС, в том числе судорожные припадки (особенно у пациентов с другими факторами риска, см. раздел 4.4), а также психотические нарушения (бред, галлюцинации) и депрессию, которые могут подтолкнуть пациента к опасным для себя действиям, включая суицидальные попытки. галлюцинации, судорожными припадками и миоклонусом и могла сочетаться с почечной недостаточностью. Большинство случаев развились у пациентов с нарушением функции почек при лечении дозами цефепима, превышавшими рекомендованные (см. раздел 4.4).

Как и при лечении другими цефалоспоридами, регистрировались случаи анафилактических реакций, включая анафилактический шок, а также транзиторной лейкопении, нейтропении, агранулоцитоза и тромбоцитопении.

Как и при терапии другими фторхинолонами, при применении левофлоксацина возможно развитие тендинитов и разрывы сухожилий (см. раздел 4.4).

Подобно другим фторхинолонам, левофлоксацин способен удлинять интервал QT, что требует осторожности при его назначении пациентам с известными факторами риска, в том числе принимающим препараты, удлиняющие интервал QT (см. разделы 4.4 и 4.5).

Как и другие антибиотики, левофлоксацин повышает риск развития псевдомембранозного колита и суперинфекции резистентной флорой, а также может вызывать тяжелые угрожающие жизни аллергические реакции (такие как ангионевротический отек и анафилактический шок).

При применении левофлоксацина описаны тяжелые буллезные поражения кожи (синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4).

Описаны также случаи тяжелого угрожающего жизни поражения печени, главным образом у пациентов с тяжелым течением основного заболевания (например, с сепсисом) (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон «горячая линия» Росздравнадзора: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru (для держателей регистрационных удостоверений и производителей лекарственных препаратов), npr@roszdravnadzor.gov.ru (для медицинских организаций).

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; производные хинолона; фторхинолоны
Код АТХ: J01MA12

Механизм действия (если известен)

Левифлоксацин — 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.

Фармакодинамические эффекты

Левифлоксацин эффективен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

In vitro

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 methi-S(I)* [коагулазонегативные, метициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные], *Staphylococcus aureus methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus* spp. CNS (коагулазонегативные), стрептококки групп C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* peni I/S/R (пенициллин-умеренно чувствительные/-чувствительные/-резистентные), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* 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* β +/ β - (продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* non PPNG/PPNG (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, см. раздел 4.4), *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 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 левофлоксацину микроорганизмы (МИК >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 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: 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.

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Разновесное состояние концентрации левофлоксацина в плазме крови при приеме 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 ч.

На 10-й 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-й 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 левофлоксацина 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 0,8–3,0 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 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 проксимальных, так и дистальных отделов 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 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

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

Выведение

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

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг.

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Антибактериальная активность препарата зависит от времени, в течение которого концентрация левофлоксацина в сыворотке превышает минимальную подавляющую концентрацию в отношении возбудителя инфекции.

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 (Cl_R) 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
Cl_R (мл/мин)	13	26	57
$t_{1/2}$ (ч)	35	27	9

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Левифлоксацин не вызывал генных мутаций в тесте Эймса и в клетках млекопитающих, но вызывал хромосомные aberrации в культуре легочных клеток китайского хомячка.

Возможно, этот эффект был обусловлен ингибированием топоизомеразы II. Тесты *in vivo* не выявили генотоксичности препарата.

В исследовании у мышей левофлоксацин проявлял фототоксичность только в очень высоких дозах.

Подобно другим фторхинолонам, левофлоксацин вызывал повреждение хряща у собак и крыс, особенно выраженное у молодых животных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая (РН 101);
повидон К-30;
кросповидон;
кремния диоксид коллоидный;
магния стеарат;
натрия лаурилсульфат.

Пленочная оболочка:

- вещество для пленочного покрытия Желтое (гипромеллоза, полиэтиленгликоль, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый);
- пропиленгликоль.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве препарата на предприятии «Симпекс Фарма Пвт. Лтд.», Индия:

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

При производстве препарата на предприятии ООО «Эдвансд Фарма», Россия:

По 5 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ПВХ пленки и алюминиевой фольги.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары типа хромовый или хром-эрзац.

По 5 или 10 таблеток в пластиковые банки из полиэтилентерефталата, укупоренные пластиковыми крышками из полиэтилена высокой плотности и низкого давления, с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги писчей, или этикеточной, или самоклеящуюся этикетку.

1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона для потребительской тары типа хромовый или хром-эрзац.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных при применении лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Симпекс Фарма Пвт. Лтд.

Помещение № 302, Башня Ансаль, 3-й этаж, Неру Плейс, 38, Южный Дели, Нью-Дели, Дели, Индия, 110019.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В случае производства препарата на предприятии «Симпекс Фарма Пвт. Лтд.»:

Россия

ООО «ПанБио Фарм»,

119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д. 34, оф. А303,

тел.: +7 (495) 225-57-87,

e-mail: info@panbio.ru

В случае производства препарата на предприятии ООО «Эдвансд Фарма»:

Россия

ООО «Эдвансд Фарма»,

308010, Белгородская обл., Белгородский район, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5,

тел.: +7 (4722) 20-23-19

e-mail: factory@atcl.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ремедиа доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.