

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Моксифлоксацин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Моксифлоксацин.

Международное непатентованное наименование: моксифлоксацин.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав.

Действующее вещество:

Моксифлоксацина гидрохлорид 436 мг в пересчете на моксифлоксацин 400 мг.

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид 2000 мг

Хлористоводородной кислоты раствор 1 М или Натрия гидроксида раствор 2 М до pH 4,1-4,6

Вода для инъекций до 250 мл.

Теоретическая осмолярность 282 мОсм/л.

Описание: прозрачная зеленовато-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: J01MA14.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Моксифлоксацин - синтетический антибактериальный препарат из группы фторхинолонов, 8-метоксифторхинолон. Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток.

Минимальные бактерицидные концентрации препарата в целом сопоставимы с его минимальными ингибирующими концентрациями.

Механизмы резистентности. Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. До сих пор также не наблюдалось случаев плазмидной устойчивости. Общая частота развития устойчивости очень незначительна (10^{-7} - 10^{-10}). Резистентность к

моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций. Многократное воздействие моксифлоксацина на микроорганизмы в концентрациях ниже минимально ингибирующей концентрации (МИК) сопровождается лишь незначительным увеличением МИК. Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к хинолонам. Тем не менее, некоторые устойчивые к другим хинолонам грамположительные и анаэробные микроорганизмы сохраняют чувствительность к моксифлоксацину.

Установлено, что добавление в структуру молекулы моксифлоксацина метоксигруппы в положении С8 увеличивает активность моксифлоксацина и снижает образование резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение бициклоаминовой группы в положении С7 предупреждает развитие активного эффлюкса, механизма резистентности к фторхинолонам.

Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий, таких как *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., а также бактерий, резистентных к β -лактамным антибиотикам и макролидам.

Влияние на кишечную микрофлору человека. В двух исследованиях, проведенных на добровольцах, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина: снижение концентраций *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Bacteroides vulgaris*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., а также анаэробов *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. Эти изменения были обратимыми в течение двух недель. Токсинов *Clostridium difficile* не обнаруживали.

Тестирование чувствительности *in vitro*.

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает следующие микроорганизмы:

Чувствительные	Умеренно чувствительные	Резистентные
Грамположительные		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам), а также штаммы, устойчивые к двум или более антибиотикам, таким как пенициллин (МИК ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, триметоприм/		

сульфаметоксазол		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (группа А)*		
Группа <i>Streptococcus milleri</i> (<i>Streptococcus anginosus</i> *; <i>Streptococcus constellatus</i> *; <i>Streptococcus intermedius</i> *)		
Группа <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. constellatus</i>)		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (включая чувствительные к метициллину штаммы)*		<i>Staphylococcus aureus</i> (резистентные к метициллину/офлоксацину штаммы) ⁺
Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>), чувствительные к метициллину штаммы		Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>), резистентные к метициллину штаммы
	<i>Enterococcus faecalis</i> * (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)	
	<i>Enterococcus avium</i> *	
	<i>Enterococcus faecium</i> *	
Грамотрицательные		
<i>Haemophilus influenzae</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
<i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Escherichia coli</i> *	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
	<i>Citrobacter freundii</i> *	
	<i>Enterobacter</i> spp. (<i>E. aerogenes</i> ,	

	<i>E. intermedius</i> , <i>E. sakazaki</i>)	
	<i>Enterobacter cloacae</i> *	
	<i>Pantoea agglomerans</i>	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i>		
	<i>Morganella morganii</i>	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	
	<i>Providencia</i> spp. (<i>P. rettgeri</i> ; <i>P. stuartii</i>)	
Анаэробы		
	<i>Bacteroides</i> spp. (<i>B. fragilis</i> *, <i>B. distasonis</i> *; <i>B. thetaiotaomicron</i> *; <i>B. ovatus</i> ; <i>B. uniformis</i> *; <i>B. vulgaris</i> *)	
<i>Fusobacterium</i> spp.		
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.*	
<i>Porphyromonas</i> spp.		
<i>Prevotella</i> spp.		
<i>Propionibacterium</i> spp.		
	<i>Clostridium</i> spp.*	
Атипичные		
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *		
<i>Chlamydia trachomatis</i> *		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *		
<i>Mycoplasma hominis</i>		
<i>Mycoplasma genitalium</i>		
<i>Legionella pneumophila</i> *		
<i>Coxiella burnetii</i>		

* Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

+ Применение моксифлоксацина не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных штаммами *S. aureus*, резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых

или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами.

Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим при тестировании чувствительности штамма желательно иметь местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

Если у пациентов, проходящих лечение в стационаре, значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)/МИК₉₀ превышает 125, а максимальная концентрация в плазме крови C_{max}/МИК₉₀ находится в пределах 8-10, - это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значения этих суррогатных параметров обычно меньше: AUC/МИК₉₀ >30-40.

Параметр (среднее значение)	AUC*(ч)	C _{max} /МИК ₉₀ (инфузия в течение 1 ч)
МИК ₉₀ 0,125 мг/л	313	32,5
МИК ₉₀ 0,25 мг/л	156	16,2
МИК ₉₀ 0,5 мг/л	78	8,1

*AUC - площадь под ингибирующей кривой (соотношение AUC/МИК₉₀).

Фармакокинетика. Всасывание. После однократной инфузии моксифлоксацина в дозе 400 мг в течение 1 часа максимальная концентрация препарата (C_{max}) достигается в конце инфузии и составляет приблизительно 4,1 мг/л, что соответствует ее увеличению приблизительно на 26 % по сравнению с величиной этого показателя при приеме моксифлоксацина внутрь. Экспозиция моксифлоксацина, определяемая по показателю AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»), незначительно превышает таковую при приеме моксифлоксацина внутрь. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 91 %.

После многократных внутривенных инфузий моксифлоксацина в дозе 400 мг продолжительностью 1 час один раз в сутки C_{ss}^{max} и C_{ss}^{min} варьирует в пределах 4,1-5,9 мг/л и 0,43-0,84 мг/л, соответственно. Средняя стабильная концентрация, равная 4,4 мг/л, достигается в конце инфузии.

Распределение. Моксифлоксацин быстро распределяется в тканях и органах и связывается с белками крови (главным образом, с альбуминами) примерно на 45 %. Объем распределения составляет приблизительно 2 л/кг.

Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме крови, создаются в легочной ткани (в т.ч. в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах), в носовых пазухах (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в носовых полипах, в очагах воспаления (в содержимом пузырей при поражении кожи). В интерстициальной жидкости

и в слюне моксифлоксацин определяется в свободном, не связанном с белками виде, в концентрации выше, чем в плазме крови. Кроме того, высокие концентрации моксифлоксацина определяются в тканях органов брюшной полости, перитонеальной жидкости и женских половых органах.

Метаболизм. Моксифлоксацин подвергается биотрансформации 2-ой фазы и выводится из организма почками, а также через кишечник как в неизменном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты M1 и M2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходное соединение. По результатам доклинических исследований было доказано, что указанные метаболиты не имеют негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

Выведение. Период полувыведения моксифлоксацина примерно 12 ч. Средний общий клиренс после введения в дозе 400 мг - 179-246 мл/мин. Почечный клиренс 24-53 мл/мин. Это свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции моксифлоксацина. Баланс масс исходного соединения и метаболитов 2-й фазы приблизительно 96-98 %, что указывает на отсутствие окислительного метаболизма. Около 22 % однократной дозы (400 мг) выводится в неизменном виде почками, около 26 % - через кишечник.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Возраст, пол и этническая принадлежность. При исследовании фармакокинетики моксифлоксацина у мужчин и женщин были выявлены различия в 33 % по показателям AUC и C_{max}. Всасывание моксифлоксацина не зависело от пола. Различия в показателях AUC и C_{max} были обусловлены скорее разницей в весе, чем полом и не считаются клинически значимыми. Не выявлено клинически значимых различий фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов различных этнических групп и разного возраста.

Почечная недостаточность. Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин/1,73 м²) и у находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

Нарушение функции печени. Концентрация моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) не имела существенных различий по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев или у пациентов с нормальной функцией печени (для применения у пациентов с циррозом печени см. также «Особые указания»).

Дети. Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами:

- внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам*;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей (включая инфицированную диабетическую стопу);
- осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в т.ч. внутрибрюшинные абсцессы.

* *Streptococcus pneumoniae* с множественной резистентностью к антибиотикам включают штаммы, резистентные к пенициллину, и штаммы, устойчивые к двум или более антибиотикам из таких групп, как пенициллины (при МИК ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол. Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.

Противопоказания

- гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата;
- возраст до 18 лет;
- беременность и период грудного вскармливания;
- наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда;
- изменения электрофизиологических параметров сердца, выражающиеся в удлинении интервала QT: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорректированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;
- применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и повышение трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы, в связи с ограниченным количеством клинических данных.

С осторожностью. Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (в т.ч.

подозрительные в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающие к возникновению судорог и снижающие порог судорожной активности; психозы и/или психиатрические заболевания в анамнезе; потенциально проаритмические состояния (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такие как острая ишемия миокарда и остановка сердца; миастения gravis; цирроз печени; одновременный прием с препаратами, снижающими содержание калия.

Пациенты с генетической предрасположенностью или фактическим наличием дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы склонны к гемолитическим реакциям при терапии хинолонами. Вследствие этого у таких пациентов моксифлоксацин должен применяться с осторожностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Безопасность применения моксифлоксацина во время беременности не установлена, и его применение противопоказано. Описаны случаи обратимых повреждений суставов у детей, получающих некоторые хинолоны, однако не сообщалось о проявлении этого эффекта у плода (при применении матерью во время беременности). В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Как и другие хинолоны, моксифлоксацин вызывает повреждения хрящей крупных суставов у недоношенных животных. В доклинических исследованиях установлено, что небольшое количество моксифлоксацина выделяется в грудное молоко. Данные о его применении у кормящих женщин отсутствуют, поэтому применение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы. *Взрослые.* Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: 400 мг (250 мл раствора для инфузий) один раз в день при инфекциях, указанных выше. Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом. На начальных этапах лечения может применяться моксифлоксацин в лекарственной форме раствор для инфузий, а затем, при наличии показаний, моксифлоксацин может быть назначен для приема внутрь в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет:

- Внебольничная пневмония 7-14 дней.
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей 7-21 день.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции 5-14 дней.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

По данным клинических исследований, продолжительность лечения моксифлоксацином в лекарственной форме раствор для инфузий может достигать 21 дня.

У пациентов пожилого возраста изменения режима дозирования не требуется.

У детей и подростков эффективность и безопасность применения моксифлоксацина не установлена.

Пациентам с нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) изменения режима дозирования не требуется (для применения у пациентов с циррозом печени см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с нарушением функции почек (в т.ч. при тяжелой почечной недостаточности с клиренсом креатинина ≤ 30 мл/мин/1,73 м²), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.

У пациентов различных этнических групп изменения режима дозирования не требуется.

Способ применения. Препарат вводится внутривенно в виде инфузии длительностью не менее 60 минут как в неразбавленном виде, так и в сочетании со следующими совместимыми с ним растворами (с использованием Т-образного переходника): вода для инъекций; раствор натрия хлорида 0,9 %; раствор натрия хлорида 1 М; раствор декстрозы 5 %, 10 %, 40 %; раствор ксилита 20 %; раствор Рингера; раствор Рингера лактат.

Если моксифлоксацин раствор для инфузий назначается совместно с другими препаратами, не указанными выше, то каждый препарат следует вводить отдельно.

Препарат должен храниться в производственной упаковке. При хранении в холодильнике может выпадать осадок, который растворяется при комнатной температуре. Перед применением необходимо визуально проверить раствор на наличие включений. Следует применять только прозрачный, свободный от включений раствор.

Побочное действие. Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении моксифлоксацина 400 мг (внутривенно, при ступенчатой терапии [внутривенном введении препарата с последующим его приемом внутрь] и только приеме внутрь), получены из клинических исследований и постмаркетинговых сообщений (*выделены курсивом*). Неблагоприятные реакции, перечисленные в группе «часто» встречались с частотой ниже 3 %, за исключением тошноты и диареи.

В каждой частотной группе нежелательные лекарственные реакции перечислены в порядке убывания значимости. Частоту определяют следующим образом: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - грибковые суперинфекции.

Со стороны системы кроветворения: нечасто - анемия, лейкопения, нейтропения,

тромбоцитопения, тромбоцитоз, удлинение протромбинового времени/увеличение международного нормализованного отношения (МНО), редко - изменение концентрации тромбопластина, очень редко - повышение концентрации протромбина/уменьшение МНО.

Со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции, зуд, сыпь, крапивница, эозинофилия, редко - анафилактические/анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни), очень редко - анафилактический/анафилактоидный шок (в т.ч. потенциально угрожающий жизни).

Со стороны обмена веществ: нечасто - гиперлипидемия, редко - гипергликемия, гиперурикемия, очень редко - гипогликемия.

Психические расстройства: нечасто - тревожность, психомоторная гиперактивность/ажитация, редко - эмоциональная лабильность, депрессия (в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, например, суицидальные мысли или суицидальные попытки), галлюцинации, очень редко - деперсонализация, психотические реакции (потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, например, в суицидальных мыслях или суицидальных попытках).

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение, нечасто - парестезии/дизестезии, нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), вертиго, спутанность сознания и дезориентация, нарушение сна, тремор, сонливость, редко - гипестезия, нарушение обоняния (включая anosmia), атипичные сновидения, нарушение координации (включая нарушения походки вследствие головокружения или вертиго, в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. «grand mal» припадки), нарушение внимания, нарушение речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия, очень редко - гиперестезия.

Со стороны органа зрения: нечасто - нарушение зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС), очень редко - преходящая потеря зрения (особенно на фоне реакций со стороны ЦНС).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко - шум в ушах, ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией, нечасто - удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, тахикардия, вазодилатация, редко - желудочковые тахикардии, обмороки, повышение артериального давления, снижение артериального давления, очень редко - неспецифические аритмии, полиморфная желудочковая тахикардия (*torsade de pointes*), остановка сердца (преимущественно у лиц с предрасположенностью к аритмиям, в т.ч. с

клинически значимой брадикардией и острой ишемией миокарда).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка (включая астматические состояния).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, боли в животе, диарея, нечасто - сниженный аппетит и сниженное потребление пищи, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита), повышение активности амилазы, редко - дисфагия, стоматит, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз, нечасто - нарушение функции печени (включая повышение активности лактатдегидрогеназы), повышение концентрации билирубина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, редко - желтуха, гепатит (преимущественно холестатический), очень редко - *фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи).*

Со стороны кожи и мягких тканей: очень редко - *буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни).*

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - артралгия, миалгия, редко - тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, мышечная слабость, очень редко - *разрыв сухожилий, артрит, нарушение походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы, усиление симптомов миастении gravis.*

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости), редко - нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с исходным нарушением функции почек).

Общие расстройства и местные реакции: часто - местные реакции в месте введения, нечасто - общее недомогание, боль без четкой причины, потливость, флебит/тромбофлебит в месте введения, редко - отек.

Частота развития следующих нежелательных реакций была выше в группе, получавшей ступенчатую терапию (внутривенное введение препарата с последующим его приемом внутрь):

часто - повышение активности гамма-глутамилтрансферазы;

нечасто - желудочковые тахикардии, гипотензия, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги

с различными клиническими проявлениями (в т.ч. «grand mal» припадки), галлюцинации, нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

Передозировка. Имеются ограниченные данные о передозировке моксифлоксацина. Не отмечено каких-либо побочных эффектов при применении моксифлоксацина в дозе до 1200 мг однократно и по 600 мг в течение 10 дней и более. В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию с ЭКГ-мониторингом.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами. При совместном применении с атенололом, ранитидином, кальцийсодержащими добавками, теофиллином, циклоспорином, пероральными контрацептивными средствами, глибенкламидом, итраконазолом, дигоксином, морфином, пробенецидом (подтверждено отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином) коррекции дозы не требуется.

Препараты, удлиняющие интервал QT. Следует учитывать возможный аддитивный эффект удлинения интервала QT моксифлоксацина и других препаратов, влияющих на удлинение интервала QT. При совместном применении этих препаратов увеличивается риск развития желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию (torsade de pointes).

Противопоказано совместное применение моксифлоксацина с препаратами, удлиняющими интервал QT: антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид и др.) и класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид и др.); нейролептики (фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд и др.); трициклические антидепрессанты; антимикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин (внутривенно), пентамидин, противомаларийные препараты, особенно галофантрин); антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин); другие (цизаприд, винкамин (внутривенно), бепридил, дефиманил).

Варфарин. При сочетанном применении с варфарином протромбиновое время и другие параметры свертывания крови не изменяются.

Изменение значений МНО. У пациентов, получавших оральные антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в т.ч. с моксифлоксацином, отмечались случаи повышения активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействий между моксифлоксацином и варфарином не выявлялось, у пациентов, получающих сочетанное

лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Дигоксин. Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При применении повторных доз моксифлоксацина максимальная концентрация дигоксина увеличивалась приблизительно на 30 %, при этом значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) и минимальная концентрация дигоксина не изменялись.

Активированный уголь. При внутривенном введении моксифлоксацина с одновременным пероральным приемом активированного угля системная биодоступность препарата незначительно снижается (приблизительно на 20 %) вследствие адсорбции моксифлоксацина в просвете желудочно-кишечного тракта в процессе энтерогепатической рециркуляции.

Несовместимость. Нельзя вводить инфузионный раствор моксифлоксацина одновременно с другими несовместимыми растворами: 10 % и 20 % растворы натрия хлорида, 4,2 % и 8,4 % растворы натрия гидрокарбоната.

Особые указания. В некоторых случаях уже после первого применения препарата может развиваться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем следует немедленно информировать врача. Очень редко даже после первого применения препарата анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока. В этих случаях лечение моксифлоксацином следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в т.ч. противошоковые).

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT.

Поскольку женщины по сравнению с мужчинами имеют более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пожилые пациенты также более подвержены действию препаратов, оказывающих влияние на интервал QT.

Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу и скорость инфузий (400 мг в течение 60 мин). Однако у пациентов с пневмонией корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме крови и удлинением интервала QT отмечено не было. Ни у одного из 9000 пациентов, получавших моксифлоксацин, не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT. При применении моксифлоксацина может увеличиваться риск развития

желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями. В связи с этим моксифлоксацин противопоказан при следующих состояниях:

- изменения электрофизиологических параметров сердца, выражающихся в удлинении интервала QT; врожденные и приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорректированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; при наличии в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;
- применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью:

- пациентам с потенциально проаритмическими состояниями, такими, как острая ишемия миокарда и остановка сердца;
- пациентам с циррозом печени (т.к. у данной категории пациентов нельзя исключить риск развития удлинения интервала QT).

При приеме моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к развитию печеночной недостаточности (включая фатальные случаи) (см. «Побочное действие»). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение моксифлоксацином.

При приеме моксифлоксацина сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи, таких, как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (см. «Побочное действие»). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов поражений кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение моксифлоксацином.

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и нарушениями со стороны ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорог или снижающими порог судорожной активности.

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая моксифлоксацин, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения моксифлоксацином наблюдается тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

Моксифлоксацин следует использовать с осторожностью у пациентов с *myasthenia gravis* в связи с возможным обострением заболевания.

На фоне терапии хинолонами, в т.ч. моксифлоксацином, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия, особенно у пожилых и пациентов, получающих глюкокортикостероиды (ГКС). Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения прием препарата следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

При применении хинолонов отмечаются реакции фоточувствительности. Однако при проведении доклинических и клинических исследований, а также при применении моксифлоксацина в клинической практике не отмечалось реакций фоточувствительности. Тем не менее, пациенты, получающие моксифлоксацин, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей и УФ света.

Не рекомендуется использовать моксифлоксацин для лечения инфекций, вызванных штаммами *Staphylococcus aureus* резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами (см. «Фармакодинамика»).

Способность моксифлоксацина подавлять рост микобактерий может стать причиной взаимодействия *in vitro* моксифлоксацина с тестом на *Mycobacterium spp.*, приводящего к ложноотрицательным результатам при анализе образцов пациентов, которым в этот период проводится лечение моксифлоксацином.

У пациентов, которым проводилось лечение хинолонами, включая моксифлоксацин, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости.

Пациентов, которым проводится лечение моксифлоксацином, следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу перед продолжением лечения в случае возникновения симптомов нейропатии, включающих боль, жжение, покалывание, онемение или слабость (см. «Побочное действие»).

Реакции со стороны психики могут возникнуть даже после первого назначения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессируют до возникновения суицидальных мыслей и поведения с тенденцией к самоповреждению, включая суицидальные попытки (см. «Побочные действия»). В случае развития у пациентов таких реакций следует отменить моксифлоксацин и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при назначении моксифлоксацина пациентам с психозами и пациентам с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Дисгликемия. Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении моксифлоксацина отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии моксифлоксацином дисгликемия возникала преимущественно у пожилых пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При проведении лечения у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Пациенты, соблюдающие диету с пониженным содержанием соли (при сердечной недостаточности, почечной недостаточности, нефротическом синдроме) должны учитывать, что в растворе для инфузий содержится натрия хлорид. Суточная доза натрия в препарате составляет 34 ммоль.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС и нарушения зрения.

Форма выпуска. Раствор для инфузий 1,6 мг/мл.

250 мл в бутылки стеклянные вместимостью 450 мл, укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми.

1 бутылка с инструкцией по применению в пачке картонной.

Для стационаров:

- 12 бутылок с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном;
- от 1 до 12 бутылок с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном.

250 мл в контейнеры полимерные из пленки полиолефиновой с одним или двумя портами.

1 контейнер с инструкцией по применению в пачке картонной.

Для стационаров:

- 30 контейнеров в пакетах из пленки полиэтиленовой или полипропиленовой с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном;
- от 1 до 30 контейнеров в пакетах из пленки полиэтиленовой или полипропиленовой с равным количеством инструкций по применению в ящике гофрокартонном.

Допускается укладка контейнеров без пакетов.

Условия хранения. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Претензии от потребителей принимает предприятие-производитель

ОАО «Красфарма», Россия, 660042, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 2.

Тел./факс: (391) 261-25-90 / 261-17-44.

Место производства лекарственного препарата

г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 2, стр. 6, 13, 16, 39, 53, 54.

Генеральный директор
ОАО «Красфарма»



Н.В. Новикова