

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МОКСИФЛОКСАЦИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Моксифлоксацин

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Моксифлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав

Действующее вещество: моксифлоксацина гидрохлорид 1,744 г, в пересчете на моксифлоксацин 1,6 г.

Вспомогательные вещества: маннитол; динатрия эдетата дигидрат; натрия гидроксид или хлористоводородная кислота; вода для инъекций.

Теоретическая осмолярность – 290 мОсм/л.

Описание

Прозрачная жидкость желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: J01MA14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Моксифлоксацин – бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия, 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 минимальной 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 C8 увеличивает активность моксифлоксацина и снижает образование резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение бициклоаминовой группы в положении C7 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 -лактамам и макролидным антибиотикам.

Влияние на кишечную микрофлору человека

В двух исследованиях, проведенных на добровольцах, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина. Отмечалось снижение концентраций *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Bacteroides vulgatus*, *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 обнаружено.

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, триметопримсульфаметоксазол		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (группа А)*		
Группа <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i> *, <i>S. constellatus</i> *, <i>S. 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	Умеренно-чувствительные	Резистентные
	чувствительные к ванкомицину и гентамицину)	
	<i>Enterococcus avium</i> *	
	<i>Enterococcus faecium</i> *	
Грамотрицательные		
<i>Haemophilus influenzae</i> (включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазы)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие 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 spp.</i> (<i>E. aerogenes</i> , <i>E. intermedius</i> , <i>E. sakazakii</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 spp.</i> (<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>)	
Анаэробы		
	<i>Bacteroides spp.</i> (<i>B. fragilis</i> *, <i>B. distasonis</i> *, <i>B.</i>	

Чувствительные	Умеренно-чувствительные	Резистентные
	<i>thetaiotaomicron*</i> , <i>B. ovatus*</i> , <i>B. uniformis*</i> , <i>B. vulgaris*</i>)	
<i>Fusobacterium spp.</i>		
	<i>Peptostreptococcus spp.*</i>	
<i>Porphyromonas spp.</i>		
<i>Prevotella spp.</i>		
<i>Propionibacterium spp.</i>		
	<i>Clostridium spp.*</i>	
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/МИК ₉₀).		

Фармакокинетика

Всасывание

После однократной инфузии моксифлоксацина в дозе 400 мг в течение 1 часа 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 препарата внутрь. Экспозиция моксифлоксацина, определяемая по показателю АUC, незначительно превышает таковую при приеме препарата внутрь. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 91 %.

После многократных внутривенных инфузий моксифлоксацина в дозе 400 мг продолжительностью 1 час 1 раз в сутки C_{ss}^{\max} и C_{ss}^{\min} варьирует в пределах от 4,1 мг/л до 5,9 мг/л и от 0,43 мг/л до 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 том числе 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 препарата составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после введения в дозе 400 мг составляет 179 - 246 мл/мин. Почечный клиренс составляет 24-53 мл/мин. Это свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции моксифлоксацина. Баланс для исходного соединения и метаболитов 2-й фазы составляет 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 в особых группах 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 являются клинически значимыми. Не выявлено клинически значимых различий фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов различных этнических групп и разного возраста.

Дети

Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

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 пациентов, 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»).

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 том числе внутрибрюшинные абсцессы.
- *Streptococcus pneumoniae* с множественной резистентностью к антибиотикам включают штаммы, резистентные к пенициллину, и штаммы, резистентные 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.

* Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

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 C по классификации Чайлд-Пью) и повышение содержания трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы, в связи с ограниченным количеством клинических данных.

С осторожностью

- При заболеваниях ЦНС (в т.ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности.
- У пациентов с психозами и/или с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

- У пациентов с потенциально проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такими, как острая ишемия миокарда и остановка сердца.
- При миастении *gravis*.
- У пациентов с циррозом печени.
- При одновременном применении 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.
- У пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение пероральными гипогликемическими препаратами, например, препаратами глибенкламида или инсулином (возрастает риск развития гипогликемии, гипогликемической комы).

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 женщин в период лактации отсутствуют. Поэтому назначение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Взрослые

Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: 400 мг (250 мл раствора для инфузий) 1 раз в день при инфекциях, указанных выше. Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом. На начальных этапах лечения может применяться

моксифлоксацин, раствор для инфузий, а затем, при наличии показаний, препарат может быть назначен для приема внутрь в виде таблеток.

- Внебольничная пневмония: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7-14 дней.
- Осложненные инфекций кожи и подкожных структур: общая продолжительность ступенчатой терапии моксифлоксацином (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7-21 день.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции: общая длительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 5-14 дней.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

По данным клинических исследований продолжительность лечения моксифлоксацином в виде раствора для инфузий может достигать 21 дня.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Изменения режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Дети

Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина у детей и подростков не установлена.

Нарушение функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью)

Пациентам с нарушением функции печени изменение режима дозирования не требуется (для применения у пациентов с циррозом печени см. раздел «Особые указания»).

Нарушение функции почек

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

Применение 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 декстрозы 5 %;
- раствор декстрозы 10 %;
- раствор декстрозы 40 %;
- раствор Рингера;
- раствор Рингера лактата.

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

Препарат должен храниться в производственной упаковке. 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 в дозе 400 мг (внутрь, при ступенчатой терапии [внутривенное введение препарата с последующим его приемом внутрь] и только внутривенно), получены из клинических исследований и постмаркетинговых сообщений (*выделены курсивом*). Неблагоприятные реакции, перечисленные в группе «часто» встречались с частотой менее 3 %, за исключением тошноты и диареи.

Нежелательные лекарственные реакции перечисляются по органам и системам с указанием частоты их возникновения (при наличии соответствующих данных) согласно рекомендациям ВОЗ: часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не предоставляется возможным).

Системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания	Грибковые суперинфекции				
Со стороны кроветворения		Анемия Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения Тромбоцитоз Удлинение протромбинового времени / увеличение международного нормализованного отношения (МНО)	Изменение концентрации тромбопластина	Повышение концентрации протромбина / уменьшение МНО	
Со стороны иммунной системы		Аллергические реакции	Анафилактические /	Анафилактические /	

Системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		Зуд Сыпь Крапивница Эозинофилия	анафилактические реакции Ангioneвротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни)	анафилактический шок (в том числе потенциально угрожающий жизни)	
Со стороны обмена веществ		Гиперлипидемия	Гипергликемия Гиперурикемия	Гипогликемия	Тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин.
Психические расстройства		Тревожность Психомоторная гиперактивность/ ажитация	Эмоциональная лабильность Депрессия (<i>в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки</i>) Галлюцинации	Деперсонализация Психотические реакции (<i>потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или суицидальные попытки</i>)	Нервозность, Нарушение памяти, Делирий.
Со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение	Парестезии / Дизестезии Нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию) Спутанность сознания и дезориентация Нарушения сна Тремор	Гипестезия Нарушения обоняния (включая anosmia) Атипичные сновидения Нарушение координации (включая нарушения	Гиперестезия	

Системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		Вертиго Сонливость	походки вследствие головокружения вертиго, в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов) Судороги с различными клиническими проявлениями (в том числе «grand mal» припадки) Нарушения внимания Нарушения речи Амнезия Периферическая нейропатия и полинейропатия		
Со стороны органа зрения		Нарушения зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС)		Преходящая потеря зрения (особенно на фоне реакций со стороны ЦНС)	
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Шум в ушах Ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое)		
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Удлинение интервала QT у больных с сопутствующей гипокалиемией	Удлинение интервала QT Ощущение сердцебиения Тахикардия Вазодилатация	Желудочковые тахикардии Обмороки Повышение артериального давления Снижение артериального давления	Неспецифические аритмии <i>Полиморфная желудочковая тахикардия (Torsade de Pointes)</i> <i>Остановка сердца, (преимущественно у лиц с</i>	

Системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				<i>предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда)</i>	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка (включая астматические состояния)			
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Рвота Боли в животе Диарея	Сниженный аппетит и сниженное потребление пищи Запор Диспепсия Метеоризм Гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита) Повышение активности амилазы	Дисфагия Стоматит Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями)		
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Нарушения функции печени (включая повышение уровня лактатдегидрогеназы) Повышение уровня билирубина Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы Повышение в крови активности щелочной фосфатазы	Желтуха Гепатит (преимущественно холестатический)	<i>Фульминантной гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи)</i>	
Со стороны кожи и мягких тканей				<i>Буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни)</i>	

Системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Артралгия Миалгия	Тендинит Повышение мышечного тонуса и судороги Мышечная слабость	<i>Разрывы сухожилий</i> Артрит <i>Нарушения походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы</i> <i>Усиление симптомов миастении gravis</i>	
Со стороны почек и мочевыводящих путей		<i>Дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости)</i>	Нарушение функции почек Почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек)		
Общие расстройства и повреждения в месте введения	Реакции в месте инъекции/инфузии	Общее недомогание Неспецифическая боль Потливость Флебит/ тромбофлебит в месте введения	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 том числе «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.

Взаимодействие 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, которые влияют на удлинение интервала QT. Вследствие совместного применения моксифлоксацина и препаратов, влияющих на удлинение интервала QT, увеличивается риск развития желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию (*torsade de pointes*). Противопоказано совместное применение моксифлоксацина со следующими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT:

- антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид и др.);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид и др.);
- нейролептики (фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд и др.);
- трициклические антидепрессанты;
- антимикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин (внутривенно), пентамидин, противомалярийные препараты, особенно галофантрин);
- антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие (цизаприд, винкамин (внутривенно), бепридил, дифеманил).

Варфарин

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

Изменение значения МНО. У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в том числе с моксифлоксацином, отмечаются случаи повышения антикоагуляционной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействия между моксифлоксацином и варфарином не выявлено, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Дигоксин

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

Активированный уголь

При внутривенном введении 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 моксифлоксацин одновременно с другими несовместимыми с ним растворами, к которым относятся:

- раствор натрия хлорида 10 %,
- раствор натрия хлорида 20 %,
- раствор натрия гидрокарбоната 4,2 %,
- раствор натрия гидрокарбоната 8,4 %.

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 начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в том числе 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 инфузии (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 кардиоваскулярных 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 препарат противопоказан:

- при изменениях электрофизиологических параметров сердца, выражающихся 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; при наличии в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;
- при применении с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью:

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

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

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз). 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 с 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 миастенией *gravis* в связи с возможным обострением заболевания.

На фоне терапии хинолонами, в том числе моксифлоксацином, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия, особенно у пожилых пациентов и пациентов, получающих глюкокортикостероиды. Описаны случаи, которые возникли через несколько месяцев после завершения лечения. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения применение 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 практике не отмечалось реакций фоточувствительности. Тем не менее, пациенты, получающие моксифлоксацин, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей и ультрафиолетового 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. раздел «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, гипостезиям, 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. раздел «Побочное действие»).

Реакции со стороны психики могут возникнуть даже после первого применения 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. раздел «Побочное действие»). В случае развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики необходимо немедленно отменить препарат Моксифлоксацин и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Моксифлоксацин пациентами с психозами и/или 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 чаще возникала у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении моксифлоксацина 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 моксифлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения моксифлоксацином у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Пациенты, соблюдающие диету с пониженным содержанием соли (при сердечной недостаточности, почечной недостаточности, при 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. По 250 мл в пластиковые бутылки с запаянной горловиной из полиэтилена низкой плотности со шкалой объемов на боковой поверхности или без нее, с кольцом-держателем на дне бутылки или без него. На бутылки наварены колпачки из полиэтилена или полипропилена одного из следующих типов:

- колпачок с кольцом контроля первого вскрытия, имеющий уплотнительный вкладыш из термопластичного эластомера или резины с отдельными точками введения и отбора раствора;
- колпачок с двумя отдельными универсальными портами, опечатанными алюминиевой фольгой, имеющий один или два уплотнительных вкладыша из термопластичного эластомера или резины;
- колпачок с двумя головками полностью изолированных универсальных портов, открывающихся по отдельности отрыванием (отщелкиванием) пластикового ярлыка (контроль первого вскрытия). Каждый порт оснащен собственным уплотнительным вкладышем из термопластичного эластомера или резины.

Каждую бутылку помещают в индивидуальную картонную пачку вместе с инструкцией по применению или по 1, 4, 10 или 50 бутылок помещают в коробку из гофрированного картона вместе с равным количеством инструкций по применению (для стационаров).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

ООО «ПФК «Алиум», Россия 143442, Московская обл., г. о. Красногорск, с. Ангелово,
тер. ПИР Алиум, влд. 1, к. 1.

Тел./факс: (495) 646-28-68, (499) 429-01-93;

эл. почта: info@aliumpharm.ru