

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства Моксифлоксацин

Название лекарственного средства. Моксифлоксацин

Международное непатентованное название. Moxifloxacin

Форма выпуска. Раствор для инфузий.

Состав

250 мл раствора для инфузий содержат:

Активное вещество:

Моксифлоксацина (в виде моксифлоксацина гидрохлорида моногидрата) 0,4 г

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорида 2 г

Раствора натрия гидроксида 1 М или раствора хлористоводородной кислоты 1 М до рН 4,0-4,6

Воды для инъекций до 250 мл

Описание. Зеленовато-желтый прозрачный раствор. Выпускается стерильным, апиrogenным.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Фторхинолоны.

Код АТХ J01MA14.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия. Моксифлоксацин ингибирует топоизомеразу II (ДНК-гиразу) и топоизомеразу IV – ферменты, необходимые для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК.

Фармакокинетика/Фармакодинамика. Гибель бактерий зависит от концентрации фторхинолонов. Фармакодинамические исследования фторхинолонов на животной модели инфекционных заболеваний и клинические испытания на людях показали, что для оценки эффективности фторхинолонов решающее значение имеет отношение величины площади под фармакокинетической кривой (AUC₂₄) к величине минимальной ингибирующей концентрации (МИК) возбудителя.

Механизм резистентности. Устойчивость к фторхинолонам может возникнуть в результате мутаций в ДНК-гиразе и топоизомеразе IV. Другие механизмы могут включать избыточную экспрессию эффлюксного насоса, непроницаемость, белковую защиту ДНК-гиразы. Возможна перекрестная резистентность моксифлоксацина с другими фторхинолонами.

Механизмы резистентности не влияют на активность моксифлоксацина и специфичны по отношению к антибактериальным агентам других классов.

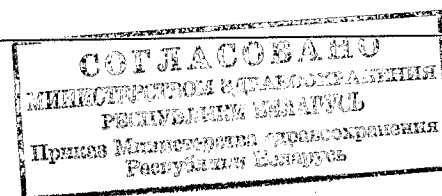
Пределы чувствительности.

Микроорганизм	Чувствительный	Резистентный
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 мг/л ≥ 24 мм	> 1 мг/л < 21 мм
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 22 мм	> 0,5 мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus</i> Группы А, В, С, G	≤ 0,5 мг/л ≥ 18 мм	> 1 мг/л < 15 мм
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 25 мм	> 0,5 мг/л < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 23 мм	> 0,5 мг/л < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 20 мм	> 1 мг/л < 17 мм
Пределы, не относящиеся к видам*	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

* Пределы, не относящиеся к видам, в основном определялись на основании фармакокинетических/фармакодинамических данных, и они являются независимыми от распределения МИК отдельных видов. Они используются только для видов, для которых не указаны специфичные пределы и не используются в отношении видов, для которых еще следует определить критерии интерпретации (грамотрицательные анаэробы).

Тестирование чувствительности in vitro. Для определенных видов частота приобретенной устойчивости может варьировать в зависимости от географического положения и изменяться со временем. При выборе терапии желательно иметь информацию о местной устойчивости микроорганизмов, особенно при лечении тяжелых инфекций. Необходим совет специалиста в местах, где распространенность резистентности такова, что польза в отношении как минимум некоторых видов инфекций сомнительна.

Виды, обычно чувствительные
<u>Аэробные грамположительные микроорганизмы</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{*+}
<i>Streptococcus agalactiae</i> * (Группа В)
Группа <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> u <i>S. intermedius</i>)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> * (группа А)
Группа <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivaris</i> , <i>S. thermophilus</i>)



<u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae*</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis*</i>
<u>Анаэробные микроорганизмы</u> <i>Prevotella spp.</i>
<u>«Другие» микроорганизмы</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumonia</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae*</i>
Виды, для которых актуальна проблема приобретенной резистентности
<u>Аэробные грамположительные микроорганизмы</u> <i>Enterococcus faecalis*</i> <i>Enterococcus faecium*</i>
<u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы</u> <i>Enterobacter cloacae*</i> <i>Escherichia coli*#</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumonia*#</i> <i>Proteus mirabilis*</i>
<u>Анаэробные микроорганизмы</u> <i>Bacteroides fragilis*</i>
По своей природе резистентные микроорганизмы
<u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<p>* Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.</p> <p>+ Штаммы <i>S. aureus</i>, резистентные к метициллину, имеют высокую вероятность резистентности к фторхинолонам. Для штаммов <i>S. aureus</i> резистентность к моксифлоксацину составляет более 50 %.</p> <p># РСБЛ-продуцирующие штаммы часто имеют резистентность к фторхинолонам.</p>

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность. После однократной инфузии моксифлоксацина в дозе 400 мг в течение 1 часа максимальная концентрация лекарственного средства (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 лекарственного средства внутрь. Экспозиция лекарственного средства, определяемая по показателю AUC (площадь под кривой соотношения концентрация-время), незначительно превышает таковую при приеме лекарственного средства внутрь. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 91 %.

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Нет необходимости в коррекции дозы внутривенных инфузий моксифлоксацина в зависимости от возраста или половой принадлежности. В диапазоне доз 50-1200 мг при однократном приеме и в дозах по 600 мг в сутки в течение 10 суток фармакокинетика является линейной.

Распределение. Моксифлоксацин очень быстро распределяется во внесосудистом русле. Равновесный объем распределения (V_{ss}) моксифлоксацина приблизительно 2 л/кг. Пиковая концентрация моксифлоксацина в слюне выше, чем в плазме. В исследованиях *in vitro* и *ex vivo* связывание моксифлоксацина с белками составило примерно 40-42 % независимо от концентрации лекарственного средства.

Моксифлоксацин в основном связывается с альбуминами плазмы.

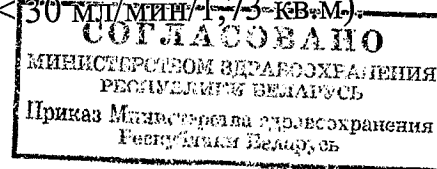
Максимальные концентрации наблюдались спустя 2,2 часа после перорального приема в слизистой бронхов и жидкости, покрывающей эпителий бронхов 5,4 мг/кг и 20,7 мг/л соответственно. Максимальная концентрация в альвеолярных макрофагах достигает 56,7 мг/кг. В жидкости кожного волдыря концентрация 1,75 мг/л достигается спустя 10 часов после внутривенного введения. Концентрационно – временные профили в интерстициальной жидкости подобны таковым в плазме, максимальная концентрация 1,0 мг/л достигается после примерно 1,8 часа после внутривенного введения.

Метаболизм. После прохождения 2-ой фазы биотрансформации моксифлоксацин выводится из организма почками (около 40 %) и желудочно-кишечным трактом (около 60 %) как в неизменном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). Данные метаболиты применимы только по отношению к организму людей и не обладают антимикробной активностью.

В клинических испытаниях первой фазы и испытаниях *in vitro* не было выявлено фармакокинетических взаимодействий с другими лекарственными средствами, подвергающимися первой фазе биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Признаков окислительного метаболизма не выявлено.

Выведение. Период полувыведения лекарственного средства составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после введения в дозе 400 мг составляет от 179 до 246 мл/мин. Около 22 % однократной дозы инфузии (400 мг) выводится в неизменном виде с мочой и 26 % - с фекалиями. После внутривенного введения моксифлоксацина различными путями выводится около 98 %. Почечный клиренс составляет примерно 24-53 мл/мин, что предполагает частичную канальцевую реабсорбцию лекарственного средства в почках. Сочетанное применения ранитидина и пробенецида не влияет на почечный клиренс лекарственного средства.

Почечная недостаточность. Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина >20 мл/мин/1,73 кв.м). При снижении функции почек, концентрация M2 метаболита (глюкуронида) возрастает до 2,5 раза (с клиренсом креатинина <30 мл/мин/1,73-кв.м).



Нарушения функции печени. Нарушение функции печени было связано с большей концентрацией М1 в плазме крови, в то время как концентрация активного вещества лекарственного средства была сравнима с концентрацией у здоровых добровольцев. В настоящее время недостаточно клинических данных по опыту применения моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени.

Показания к применению. Моксифлоксацин применяют для лечения:

- внебольничной пневмонии;
- осложненных инфекций кожи и мягких тканей.

Моксифлоксацин следует использовать только тогда, когда считается нецелесообразным использовать антибактериальные лекарственные средства, как правило, рекомендуемые для начального лечения этих инфекций.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных лекарственных средств.

Способ применения и режим дозирования. Моксифлоксацин назначают внутривенно (вводится медленно, в течение не менее 60 минут) в дозе 400 мг 1 раз в сутки.

Раствор моксифлоксацина можно вводить напрямую или через Т-образный катетер с совместимыми растворами для инфузий: вода для инъекций; раствор натрия хлорида 9 мг/мл; растворы декстрозы 50 мг/мл, 100 мг/мл и 400 мг/мл; раствор Рингера, раствор Рингера-лактата.

Смесь раствора моксифлоксацина с приведенными выше инфузионными растворами остается стабильной в течение 24 часов при комнатной температуре. Если раствор моксифлоксацина назначается вместе с другими лекарственными средствами, каждое лекарственное средство следует применять отдельно. Поскольку раствор нельзя замораживать или охлаждать, его нельзя хранить в холодильнике. При охлаждении может происходить выпадение осадка, который растворяется при комнатной температуре.

Продолжительность лечения определяется показанием, тяжестью течения заболевания или клиническим эффектом. В клинических испытаниях большинство пациентов, перешедших на пероральное лечение, получали инфузии в течение 4 дней (в случае внебольничной пневмонии) или 6 дней (в случае осложненных инфекций кожи). Существуют следующие общие рекомендации для лечения инфекций нижних дыхательных путей: на начальных этапах лечения может применяться раствор моксифлоксацина для инфузий, а затем для продолжения терапии при наличии клинических показаний лекарственное средство может быть назначено в таблетках.

Внебольничная пневмония: рекомендованная общая продолжительность лечения ступенчатой терапии (внутривенная с последующей пероральной терапией) – 7-14 дней.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: общая продолжительность лечения ступенчатой терапии (внутривенная с последующей пероральной терапией) – 7-21 дней.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

Раствор моксифлоксацина был исследован в клинических испытаниях до 21 дня (при осложненных инфекциях кожи и подкожных структур).

Пациентам пожилого возраста изменения режима дозирования не требуется.

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

Имеется недостаточно данных о применении лекарственного средства у пациентов с нарушениями функций печени.

У пациентов с нарушениями функции почек (включая клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м²), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.

Изменения режима дозирования у пациентов различных этнических групп также не требуется.

Побочное действие

Список нежелательных побочных реакций представлен в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости реакций. Категории частоты определяются по следующей классификации: часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$).

Нежелательные явления, отнесенные к категории "часто" наблюдались менее чем у 3 % пациентов, кроме тошноты и диареи.

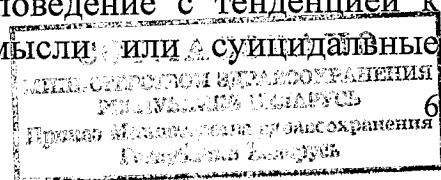
Инфекции и паразитарные заболевания: часто – суперинфекции, вызванные резистентными микроорганизмами или грибами, например оральная и вагинальная кандидоз.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: нечасто – анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, эозинофилия, увеличение протромбинового времени/увеличение международного нормализованного отношения МНО; очень редко – увеличение уровня протромбина/снижение МНО, аномальные значения уровня протромбина/МНО, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, зуд, сыпь, крапивница; редко – анафилактические/анафилactoидные реакции, анафилактический отек/отек Квинке (включая отек гортани, потенциально опасный для жизни).

Нарушения обмена веществ и питания: нечасто – гиперлипидемия; редко – гипергликемия, гиперурикемия; очень редко – гипогликемия.

Психические расстройства:* нечасто – тревожные реакции, психомоторная гиперактивность/возбуждение; редко – эмоциональная лабильность, депрессия (в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли; или суицидальные



попытки), галлюцинации; очень редко – деперсонализация, психические реакции (потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или суицидальные попытки).

*Нарушения со стороны органа слуха и равновесия**: редко – звон в ушах, нарушение слуха, включая глухоту (обычно обратимые).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – удлинение интервала QT у пациентов с гипокалиемией; нечасто – удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия, вазодилатация; редко – желудочковые тахиаритмии, обморок (внезапная и кратковременная потеря сознания), гипертензия, гипотензия; очень редко – неспецифические аритмии, полиморфная желудочковая тахикардия (*Torsade de Pointes*), остановка сердца (преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда).

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: нечасто – одышка (включая астматические состояния).

*Нарушения со стороны нервной системы**: часто – головная боль, головокружение; нечасто – парестезии/дизестезии, нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), спутанность сознания и дезориентация, нарушение сна, тремор, вертиго, сонливость; редко – гипестезия, нарушения обоняния (включая anosмию), 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 том числе «grand mal» припадки), нарушения внимания, нарушения речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия; очень редко – гиперестезия.

*Нарушения со стороны органа зрения**: нечасто – нарушения зрения, в т.ч. диплопия и нечеткое зрение (особенно в связи с реакциями ЦНС), очень редко – транзиторная потеря зрения (особенно в связи с реакциями ЦНС).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, боли в животе и боли, связанные с желудком и кишечником, диарея, гастрит; нечасто – снижение аппетита и снижение объема принимаемой пищи, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита), повышение уровня амилазы; редко – дисфагия, стоматит, антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит в очень редких случаях приводящий к опасным для жизни осложнениям).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение уровня трансаминаз; нечасто – нарушения функции печени (включая повышение уровня лактатдегидрогеназы), повышение уровня билирубина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение в крови активности щелочной фосфатазы; редко – желтуха, гепатит (преимущественно холестатический); очень редко – фульминантный гепатит,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

который может привести к развитию печеночной недостаточности (в том числе с фатальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – зуд, сыпь, крапивница, сухая кожа; очень редко – буллезные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасные для жизни).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:* нечасто – артралгия, миалгия; редко – тендинит, повышение мышечного тонуса и мышечные судороги, мышечная слабость; очень редко – разрыв сухожилий, артрит, мышечная ригидность, нарушения походки (вызванные мышечными, сухожильными или суставными симптомами), усиление симптомов миастении гравис.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – обезвоживание (вызванное диареей или сниженным потреблением жидкости); редко – нарушение функции почек (в т.ч. повышение азотмочевины крови и креатинина), почечная недостаточность (вследствие дегидратации, особенно у пожилых пациентов с уже существующим нарушением функции почек).

Общие нарушения и местные реакции на введение:* часто – реакции в месте инфузии; нечасто – плохое самочувствие (преимущественно астения или утомляемость), болезненные состояния (включая, боль в спине, в груди, тазовой области и конечностях), потливость, инфузионный (тромбо-) флебит; редко – отеки.

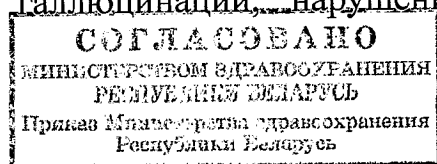
* – были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакциях с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека и органы чувств (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска.

Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации / недостаточности сердечного клапана у пациентов, принимавших фторхинолоны.

В подгруппе пациентов, получавших лекарственное средство парентерально, с или без последующей пероральной терапии, с более высокой частотой отмечались следующие побочные эффекты:

Часто: Повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы.

Нечасто: Желудочковая тахикардия, гипотензия, отек, колиты, связанные с приемом антибиотиков (в т.ч. псевдомембранозный колит, в очень редких случаях связанный с угрожающими жизни состояниями), судорожные припадки, в т.ч. эпилептические припадки, галлюцинации, нарушение



функции почек в т.ч. повышение азота мочевины крови и креатинина), почечная недостаточность (вследствие дегидратации, особенно у пожилых пациентов с уже существующим нарушением функции почек).

На фоне лечения другими фторхинолонами отмечались очень редкие случаи возникновения следующих побочных реакций, которые также могут возникать при лечении моксифлоксацином: гипернатриемия, гиперкальциемия, гемолитическая анемия, рабдомиолиз, реакции фотосенсибилизации, транзиторная потеря зрения.

Сообщение о нежелательных побочных реакциях. Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных средств.

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, ему рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включая сообщения о неэффективности лекарственных средств. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

Противопоказания

- гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам и к любому другому компоненту лекарственного средства;
- возраст до 18 лет;
- эпилепсия;
- тяжелая диарея;
- беременность и период лактации;
- заболевания сухожилий/нарушения, связанные с терапией производными хинолона в анамнезе.

Как в доклинических, так и клинических исследованиях после применения моксифлоксацина наблюдаются кардиоэлектрофизиологические изменения в виде удлинения интервала QT. В целях безопасности моксифлоксацин противопоказан также у пациентов при:

- врожденном или приобретенном удлинении QT;
- электролитном дисбалансе, особенно при некорректированной гипокалиемии;
- клинически значимой брадикардии;
- клинически значимой сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка;
- симптоматической аритмии в анамнезе.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Моксифлоксацин не следует применять одновременно с другими лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT.

- из-за ограниченных клинических данных моксифлоксацин также противопоказан пациентам с нарушениями функций печени (степень C по классификации Child-Pugh), а также пациентам с увеличением уровня трансаминаз более чем в 5 раз от верхней границы нормы.

Передозировка. В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию с ЭКГ-мониторингом. При пероральной передозировке моксифлоксацина целесообразно применение активированного угля. После внутривенного введения активированный уголь незначительно (приблизительно на 20 %) снижает системную экспозицию моксифлоксацина.

Меры предосторожности

Следует избегать применения моксифлоксацина у пациентов, в анамнезе которых имеется развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон или фторхинолон-содержащих лекарственных средств. Лечение таких пациентов моксифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции. Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. При появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции, следует немедленно прекратить применение моксифлоксацина и обратиться к врачу.

Тендинит и разрыв сухожилия. Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить применение моксифлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

10

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министрства здравоохранения Республики Беларусь

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

Периферическая невропатия. У пациентов, принимавших хинолоны, сообщалось о случаях сенсорной или сенсорно-двигательной полинейропатии, которая приводит к возникновению парестезии, гипестезий, дизестезий или слабости. Если развиваются такие симптомы невропатии, как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, особенно в ногах и руках, пациентам, которые принимают моксифлоксацин, следует сообщить об этом врачу перед продолжением лечения.

Психические реакции. Даже после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин, могут развиваться психотические симптомы. В редких случаях депрессия и психотические реакции вызывали суицидальные мысли и самоагрессию, в том числе попытки самоубийства (см. «Побочное действие»). В случае, если у пациента развиваются указанные реакции, применение моксифлоксацина следует прекратить и принять соответствующие меры. Рекомендуется осторожность при применении моксифлоксацина пациентам с психотическими состояниями или пациентам с психическими заболеваниями в анамнезе.

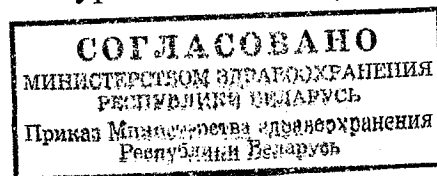
В некоторых случаях после первого применения моксифлоксацина может развиваться гиперчувствительность и аллергические реакции. Очень редко анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока даже после первого применения лекарственного средства. В этих случаях моксифлоксацин следует отменить и провести необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

Сердечно-сосудистые нарушения. Удлинение интервала QT. При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT.

Учитывая, что женщины имеют тенденцию к удлинению интервала QT в сравнении с мужчинами, они могут быть более чувствительны к лекарственным средствам, удлиняющим интервал QT. Пожилые пациенты также более чувствительны к лекарственным средствам, влияющим на интервал QT.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации лекарственного средства, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу и скорость инфузии (400 мг за 60 минут). Применение моксифлоксацина следует прекратить, если во время терапии возникают признаки или симптомы, которые могут быть связаны с сердечными аритмиями, с или без данных ЭКГ.

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих лекарства, которые могут снизить уровень калия (см. также «Противопоказания»).



Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих лекарства, связанные с клинически выраженной брадикардией.

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с любыми факторами, предрасполагающими к сердечным аритмиям (например, острая ишемия миокарда), поскольку они могут иметь повышенный риск развития желудочной аритмии (включая «torsade de pointes») и остановку сердца (см. также разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность сердечного клапана. В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов. Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации / недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел «Побочные действия»).

Фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии у пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, либо имеющих аневризму и / или расслоение аорты или заболевание сердечного клапана, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к их развитию:

- одновременно аневризма и расслоение аорты, и регургитация / недостаточность сердечного клапана (например, патология соединительной ткани, такая как синдром Марфана или Элерса-Данлоса синдром, Тернера синдром, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит), либо
- аневризма и расслоение аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена), либо
- регургитация / недостаточность сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит).

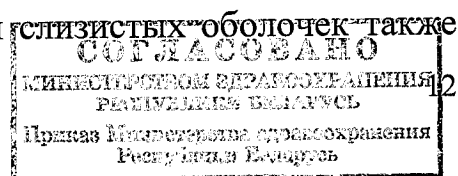
Риск развития аневризмы и расслоения аорты, и ее разрыв, может быть повышен у пациентов, одновременно принимающих системные кортикостероиды.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Серьезные буллезные кожные реакции. Сообщалось о случаях развития буллезных кожных реакций, например, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (потенциально опасный для жизни).

При появлении реакций со стороны кожи и/или слизистых оболочек также



следует незамедлительно проконсультироваться с врачом перед тем, как продолжить лечение. Применение лекарственных средств хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорожного припадка.

Пациенты, склонные к судорогам. Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и с состояниями, подозрительными в отношении вовлечения ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорожных припадков или снижающими порог судорожной активности.

Пациенты с миастенией Гравис. Моксифлоксацин следует использовать с осторожностью у больных с миастенией Гравис, поскольку лекарственное средство может обострять симптомы данного заболевания.

Тяжелые заболевания печени. При применении 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 таких как быстро развивающаяся астения, связанная с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатии необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение моксифлоксацином.

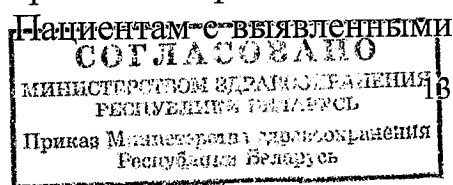
В случаях возникновения симптомов дисфункции печени необходимо провести мониторинг функции печени/обследование.

Пациенты с нарушениями функции почек. Пожилые пациенты с нарушением функции почек должны применять моксифлоксацин с осторожностью, если они не могут обеспечить достаточное потребление жидкости, так как дегидратация повышает риск развития почечной недостаточности.

Нарушения зрения. Если нарушается зрение или испытывается воздействие на глаза, то необходимо обратиться за консультацией к офтальмологу (см. разделы «Побочное действие» и «Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами»).

Дисгликемия. При применении моксифлоксацина, как и всех фторхинолонов, сообщалось о нарушениях уровня глюкозы в крови, включая как гипогликемию, так и гипергликемию. У применявших моксифлоксацин пациентов дисгликемия наблюдалась преимущественно у пожилых пациентов, страдающих сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральным гипогликемическим средством (например, сульфонилмочевинной) или инсулином. У пациентов, страдающих сахарным диабетом, рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Диарея, включая колит, ассоциированные с приемом антибиотиков. При использовании антибиотиков широкого спектра действия, включая моксифлоксацин, наблюдались антибиотик-ассоциированная диарея и антибиотик-ассоциированный колит, в том числе псевдомембранозный колит и *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея различной степени тяжести – от умеренной диареи до тяжелого колита с фатальным исходом. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения моксифлоксацином наблюдается тяжелая диарея.



или ожидаемыми антибиотик-ассоциированной диареей и антибиотик-ассоциированными колитами, лечение моксифлоксацином следует прекратить и должна быть немедленно назначена соответствующая терапия. Пациентам, у которых наблюдается тяжелая диарея, противопоказаны лекарственные средства, ингибирующие перистальтику кишечника.

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Пациенты, имеющие в семейном анамнезе либо уже существующую недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, предрасположены к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами. Поэтому моксифлоксацин должен использоваться с осторожностью у данной категории пациентов.

Периартериальное воспаление тканей.

Инфузионный раствор моксифлоксацина предназначен только для внутривенного введения. Доклинические исследования показали возникновение периартериального воспаления тканей после внутриартериального введения моксифлоксацина, следовательно, следует избегать этого способа введения.

Пациенты с осложненными инфекциями кожи и подкожных тканей.

Клиническая эффективность моксифлоксацина не доказана в лечении инфекций при тяжелых ожогах, фасциитах и инфицированной «диабетической стопе» с остеомиелитом.

Влияние на биологические тесты. Применение моксифлоксацина может оказывать влияние на проведение культурального теста по обнаружению микобактерий (*Mycobacterium* spp.). Поскольку моксифлоксацин подавляет рост микобактерий, это приводит к получению ложноотрицательных результатов у пациентов, применяющих лекарственное средство.

Пациенты с инфекциями, вызванными золотистым стафилококком.

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванным золотистым стафилококком, резистентным к метициллину (MRSA). При подозрении, а также при подтвержденной инфекции, вызванной MRSA, необходимо начинать лечение соответствующими антибактериальными средствами (см. «Фармакологические свойства»).

Вспомогательные вещества.

Для пациентов, соблюдающих диету с пониженным содержанием натрия (при сердечной недостаточности, почечной недостаточности, при нефротическом синдроме) следует принять во внимание дополнительное поступление натрия с раствором для инфузий (787 мг [около 34 ммоль] натрия в одной дозе лекарственного средства, что эквивалентно 39,4 % от рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого человека).

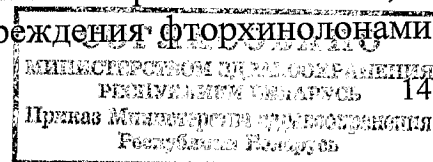
Применение в период беременности и лактации

Беременность.

Безопасность моксифлоксацина при беременности не установлена.

Исследования на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности.

Применение моксифлоксацина в период беременности противопоказано, в связи с показанным в экспериментах риском повреждения фторхинолонами



хрящей суставов в период роста незрелых животных и с описанными случаями обратимых повреждений суставов у детей, принимавших некоторые фторхинолоны.

Грудное вскармливание.

Как и другие хинолоновые антибиотики, моксифлоксацин оказывает повреждающее действие на развитие и рост ткани хряща в опорных суставах у неполовозрелых животных.

Доклинические данные указывают на выделение небольшого количества моксифлоксацина с молоком. Данные о применении моксифлоксацина у женщин в период лактации и кормления отсутствуют. Поэтому применение моксифлоксацина у кормящих женщин противопоказано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Изучение влияния моксифлоксацина на способность управлять транспортными средствами или механизмами не наблюдалось. Однако, прием фторхинолонов, включая моксифлоксацин, может привести к нарушению способности пациента управлять транспортным средством или работать с техникой из-за побочных реакций со стороны ЦНС и нарушения зрения (см. «Побочное действие»). Пациентам необходимо посмотреть на реакцию лечения лекарственным средством моксифлоксацин до управления транспортным средством и работой с механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. При одновременном применении моксифлоксацина и ГКС повышается риск развития тендовагинита или разрыва сухожилия. При парентеральном применении морфина и моксифлоксацина не происходит снижения биодоступности последнего. При внутривенном введении с одновременным пероральным приемом активированного угля системная биодоступность лекарственного средства незначительно снижается (приблизительно на 20 %) вследствие адсорбции моксифлоксацина в просвете желудочно-кишечного тракта в процессе этерогепатической рециркуляции.

Нельзя исключить возможность аддитивного эффекта моксифлоксацина и других лекарственных средств, пролонгирующих интервал QT. Это может увеличить риск развития желудочковых аритмий, в том числе двунаправленной тахикардии. Как следствие, прием моксифлоксацина с любым из нижеперечисленных лекарственным средством противопоказан:

- Антиаритмические лекарственные средства класса IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- Антиаритмические лекарственные средства класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- Нейролептические препараты (например, фенотиазины, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
- Трициклические антидепрессанты;

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- Некоторые противомикробные лекарственные средства (саквинавир, спарфлоксацин, внутривенный эритромицин, пентамидин, противомаларийные лекарственные средства, особенно галофантрин);
- Некоторые антигистаминные лекарственные средства (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- Прочие (цизаприд, внутривенный винкамин, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин должен применяться с осторожностью у пациентов, принимающих лекарственные средства, которые могут снижать уровень калия в крови (петлевые и тиазидные диуретики, слабительные и клизма [в больших дозах], кортикостероиды, амфотерицин В) или лекарственные средства для лечения клинически значимой брадикардии.

После многократного применения моксифлоксацина у здоровых добровольцев отмечали увеличение C_{max} дигоксина приблизительно на 30 % в равновесном состоянии без влияния на AUC. Нет необходимости в мерах предосторожности при применении с дигоксином.

В исследовании на добровольцах, страдающих диабетом, одновременный пероральный прием моксифлоксацина с глибенкламидом привел к уменьшению концентрации глибенкламида в плазме приблизительно на 21 %. Комбинация моксифлоксацина и глибенкламида теоретически может привести к легкой и транзиторной гипергликемии. Однако, изменения фармакокинетических параметров глибенкламида не приводит к изменению фармакодинамических параметров (содержание глюкозы в крови, инсулин). Поэтому не выявлено клинически значимых взаимодействий между моксифлоксацином и глибенкламидом.

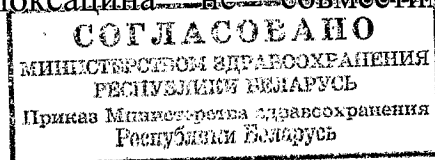
Изменение значения МНО (международного нормализованного отношения).

У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в том числе с моксифлоксацином, отмечаются случаи повышения антикоагуляционной активности противосвертывающих лекарственных средств. 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 выявляется, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими лекарственными средствами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу лекарственного средства противосвертывающих лекарственных средств.

Подтверждено отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином и не требуется коррекция дозировки при совместном применении с ранитидином, пробеницидом, пероральными контрацептивными средствами, кальцийсодержащими средствами, морфином (парентерально), теофиллином, циклоспорином или итраконазолом.

Взаимодействие с пищей. Моксифлоксацин не взаимодействует с пищей (включая молочные продукты).

Несовместимость. С раствором моксифлоксацина ~~не совместимы~~ следующие растворы:



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

Условия хранения и срок годности. Список Б. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не охлаждать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Примечание. Несмачиваемость внутренней поверхности бутылок при условии сохранности герметичности не является противопоказанием к применению лекарственного средства.

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

Условия отпуска. Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

Упаковка. По 250 мл в бутылки стеклянные вместимостью 450 мл.

Информация о производителе

Произведено ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов»;

пос. Альба, ул. Заводская, 1;

Несвижский район; Минская область;

Республика Беларусь, 222603.

