МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 005050 - 200918

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МОКСИФЛОКСАЦИН КАНОН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Моксифлоксацин Канон

Международное непатентованное наименование: моксифлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав:

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество: моксифлоксацина гидрохлорид 1,744 мг, в пересчете на моксифлоксацин 1,600 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол 50,00 мг, натрия эдетат 0,10 мг, натрия гидроксида раствор 2 М или хлористоводородной кислоты раствор 1 М до pH 4,0-4,6, вода для инъекций до 1 мл.

1 флакон содержит:

Действующее вещество: моксифлоксацина гидрохлорид 436,00 мг, в пересчете на моксифлоксацин 400,00 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол 12500,00 мг, натрия эдетат 25,00 мг, натрия гидроксида раствор 2 М или хлористоводородной кислоты раствор 1 М до pH 4,0-4,6, вода для инъекций до 250 мл.

Теоретическая осмолярность – 282 мОсм/л.

Описание: прозрачный зеленовато-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: J01MA14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

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 моксифлоксацина в целом сопоставимы с его минимальными ингибирующими концентрациями.

Механизмы резистентности

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспоринам, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам не нарушают 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 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.

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918

Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных форм, таких как *Mycoplasma spp., Chlamidia spp., Legionella spp.*, а также бактерий, резистентных к бета-лактамным 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 обратимы 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		
Gardnerella vaginalis		
*Streptococcus pneumoniae** (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		
Streptococcus pyogenes (группа А)*		

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

Группа *Streptococcus milleri* (*S.anginosus**, *S.constellatus**, и *S.intermedius**)		
Группа *Streptococcus viridans* (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*, *S. constellatus*)		
Streptococcus agalactiae		
Streptococcus dysgalactiae		
Staphylococcus aureus (включая чувствительные к метициллину штаммы)*		*Staphylococcus aureus* (резистентные к метициллину/ офлоксацину штаммы)+
Коагулазонегативные стафилококки (*S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. simulans*), чувствительные к метициллину штаммы		Коагулазонегативные стафилококки (*S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. simulans*), резистентные к метициллину штаммы
	*Enterococcus faecalis** (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)	
	*Enterococcus avium**	
	*Enterococcus faecium**	
Грамотрицательные		
Heamophillus influenzae (включая		

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

штаммы, продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазы)*		
*Heamophillus parainfluenzae**		
Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы)*		
Bordetella pertussis		
Legionella pneumophila	*Escherichia coli**	
Acinetobacter baumanii	*Klebsiella pneumoniae**	
	Klebsiella oxytoca	
	*Citrobacter freundii**	
	Enterobacter spp. (*E. aerogenes*, *E. intermedius*, *E. sakazaki*)	
	*Enterobacter cloacae**	
	Pantoea agglomerans	
		Pseudomonas aeruginosa
	Pseudomonas fluorescens	
	Burkholderia cepacia	
	Stenotrophomonas maltophilia	
	*Proteus mirabilis**	
Proteus vulgaris		
	Morganella morganii	
	*Neisseria gonorrhoeae**	
	Providencia spp. (*P. rettgeri*, *P. stuartii*)	
Анаэробы		
	Bacteroides spp. (*B. fragilis**, *B.distasonis**, *B.*	

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

	*thetaiotaomicron**, *B. ovatus**, *B. uniformis**, *B. vulgaris**)	
Fusobacterium spp.		
	*Peptostreptococcus spp.**	
Porphyromonas spp.		
Prevotella spp.		
Propionibacterium spp.		
	*Clostridium spp.**	
Атипичные		
*Chlamydia pneumoniae**		
*Chlamydia trachomatis**		
*Mycoplasma pneumoniae**		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma genitalium		
*Legionella pneumophila**		
Coxiella burnetii		

* 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) / $МИК_{90}$ превышает 125, а максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) / $МИК_{90}$ находится в пределах 8-10, то это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значения этих суррогатных параметров обычно

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

меньше: AUC / МИК$_{90}$ > 30-40.

Параметр (среднее значение)	**AUIC* (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

*AUIC – площадь под ингибирующей кривой (соотношение AUC / МИК$_{90}$)

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 препарата внутрь. Экспозиция моксифлоксацина, определяемая по показателю AUC (площадь под кривой соотношения «концентрация-время»), 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 Css^{max} и Css^{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 препарата, 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

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

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 неизмененном 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 составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после введения в дозе 400 мг составляет от 179 до 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 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 являются клинически значимыми.

Не выявлено клинически значимых различий фармакокинетики

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

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 с клиренсом креатинина < 30 мл/мин/1,73 кв. м) 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 раздел «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.

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

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 содержания «печеночных» 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

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050-200918
СОГЛАСОВАНО

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.

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 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

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

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.

- Внебольничная пневмония: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7-14 дней;
- Осложненные инфекции 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.

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

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (в том числе при тяжелой степени почечной недостаточности с клиренсом креатинина $\leq$ 30 мл/мин/1,73 кв. м), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050-200918
СКАНИРОВАНО

амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.

Применение у пациентов различных этнических групп

Изменения режима дозирования не требуется.

Способ введения

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 1М;
- раствор декстрозы 5 %;
- раствор декстрозы 10 %;
- раствор декстрозы 40 %;
- раствор ксилита 20 %;
- раствор Рингера;
- раствор Рингера лактат.

Если препарат Моксифлоксацин Канон, раствор для инфузий, назначается совместно с другими препаратами, то каждый препарат следует вводить отдельно. При температуре ниже +12 °С может выпадать осадок, который растворяется при комнатной температуре (от +12 °С до +25 °С). Не следует хранить препарат в холодильнике.

Раствор 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 400 мг (внутрь, при ступенчатой терапии [внутривенное

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

введение препарата с последующим его приемом внутрь] и только внутривенно), получены из клинических исследований и пострегистрационных 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 (от > 1/100 до < 1/10), нечасто (от > 1/1000 до < 1/100), редко (от > 1/10 000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10 000).

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 - изменения 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 том числе потенциально угрожающий жизни).

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

Психические расстройства: нечасто - тревожность, психомоторная гиперреактивность/ажитация; 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, психотические реакции *(потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или суицидальные*

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

попытки).

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; нечасто - парестезии/дизестезии, нарушение вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), спутанность сознания и дезориентация, нарушения сна, вертиго, сонливость, тремор; редко - гипестезия, нарушения обоняния (включая аносмию), 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 - гиперстезия.

Со стороны органа зрения: нечасто - нарушения 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 тахиаритмии, обмороки, повышение артериального давления, снижение артериального давления; 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).

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

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

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

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 гаммаглутамилтрансферазы, повышение в крови активности 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 - артралгии, миалгии; редко - тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, мышечная слабость; очень редко - *разрывы 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 ранее существовавшими нарушениями функции почек.

Общие расстройства и повреждения в месте введения: 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 моксифлоксацина с последующим его приемом внутрь):

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

Часто: повышение активности гаммаглутамилтрансферазы.

Нечасто: желудочковые тахиаритмии, 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.

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

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050-200918
СОГЛАСОВАНО

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 сочетании моксифлоксацина 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 оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При применении повторных доз моксифлоксацина максимальная концентрация дигоксина увеличивалась

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

приблизительно на 30 %, при этом значение площади под 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 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 развиться 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 препаратом Моксифлоксацин Канон следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

При применении препарата Моксифлоксацин Канон 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,

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050-200918
СОГЛАСОВАНО

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 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 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;
- применении с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препарат Моксифлоксацин Канон 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

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

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 продолжить лечение препаратом Моксифлоксацин Канон.

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов поражения кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение препаратом Моксифлоксацин Канон.

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Препарат Моксифлоксацин Канон 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 развилась тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

Препарат Моксифлоксацин Канон 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 и пациентов, получающих глюкокортикостероиды. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. При первых

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918
СОГЛАСОВАНО

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 препарат Моксифлоксацин Канон, 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 препаратом Моксифлоксацин Канон.

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 препаратом Моксифлоксацин Канон, 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

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050 - 200918

самоповреждению, включая суицидальные попытки (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития у пациентов таких реакций следует отменить препарат Моксифлоксацин Канон и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Моксифлоксацин Канон 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 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 (см. раздел «Побочное действие»).

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 во флакон из бесцветного стекла для медицинских препаратов,

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050-200918
СОГЛАСОВАНО

укупоренный пробкой резиновой медицинской, обжатой колпачком алюминиево-пластиковым для укупорки фармацевтической продукции.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре от 15 до 30 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Россия.

121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 А, стр. 24, стр. 25, стр. 48 – Экспериментальное производство медико-биологических препаратов.

Тел.: 8 (499) 149-02-13.

www.cardioweb.ru

или

ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия.

355107, г. Ставрополь, Старомарьевское шоссе, дом 9Г.

Тел: (8652) 94-68-08, факс: (8652) 94-71-54, 94-68-12.

http://escom.pro/

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru

Информация об организациях, в которые могут быть направлены

108902

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005050-200918
СОГЛАСОВАНО

претензии по качеству лекарственного препарата

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Директор департамента по регуляторным вопросам, клиническим исследованиям и разработкам новых ЛС
ЗАО «Канонфарма продакшн» О.А. Лисакович

Закрытое акционерное общество «Канонфарма продакшн» "Canonpharma production" Для документов

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

108902