

ИНСТРУКЦИЯ**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****Моксифлоксацин ШТАДА****Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Моксифлоксацин ШТАДА**Международное непатентованное наименование (МНН):** моксифлоксацин**Лекарственная форма:** раствор для инфузий**Состав на 1 мл:**

Действующее вещество: моксифлоксацина гидрохлорид – 1,75 мг (в пересчете на моксифлоксацин – 1,60 мг);

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксида раствор 1 М до pH 4,1-4,6, хлористоводородной кислоты раствор 1 М до pH 4,1-4,6, вода для инъекций.

Теоретическая осмолярность: 283 мОсм/л.

Описание: прозрачный раствор желто-зеленого 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 моксифлоксацина в целом сопоставимы с его минимальными ингибирующими концентрациями (МИК).

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

Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий, таких как *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, а также бактерий, резистентных к β -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, триметоприм/сульфаметоксазол		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (группа A)*		
Группа <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i> *, <i>S. constellatus</i> *, и <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 к ванкомицину и гентамицину)	
	<i>Enterococcus avium</i> *	
	<i>Enterococcus faecium</i> *	

Грамотрицательные		
<i>Haemophilus influenzae</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β -лактамазы)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β -лактамазы)*		
<i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Escherichia coli</i> *	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
	<i>Citrobacter freundii</i> *	
	<i>Enterobacter 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. 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 burnettii</i>		

* Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

+ Применение моксифлоксацина не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных штаммами *S. aureus*, резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами.

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

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

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

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

Фармакокинетика

Всасывание

После однократной инфузии моксифлоксацина в дозе 400 мг в течение 1 часа C_{max} достигается в конце инфузии и составляет приблизительно 4,1 мг/л, что соответствует ее увеличению приблизительно на 26% по сравнению с величиной этого показателя при приеме моксифлоксацина внутрь. Экспозиция моксифлоксацина, определяемая по показателю AUC, незначительно превышает таковую при приеме моксифлоксацина внутрь. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 91%.

После многократных внутривенных инфузий моксифлоксацина в дозе 400 мг продолжительностью 1 ч максимальная и минимальная стационарная концентрация варьируют 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 т. ч. в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах), в носовых пазухах (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в носовых полипах, в очагах воспаления (в содержимом пузырей при поражении кожи). В интерстициальной жидкости и в слюне моксифлоксацин определяется в свободном, не связанном с белками виде, в концентрации выше, чем в плазме крови. Кроме того, высокие концентрации моксифлоксацина определяются в тканях органов брюшной полости, перитонеальной жидкости и женских половых органах.

Метаболизм

Моксифлоксацин подвергается биотрансформации 2-ой фазы и выводится из организма почками, а также кишечником, 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 ч. 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% - кишечником.

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 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 (классы 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 т. ч. 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 препаратов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность 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 препаратами»);
- 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 потенциально проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такими, как острая ишемия миокарда и остановка

сердца; при миастении gravis; при циррозе печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия; у пациентов с психозами и/или с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

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 женщин во время лактации отсутствуют. Поэтому применение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Взрослые

Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: 400 мг (250 мл раствора для инфузий) 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 препарат Моксифлоксацин ШТАДА, 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 моксифлоксацином (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

внутри) составляет 7-21 день;

- Осложненные интраабдоминальные инфекции: общая продолжительность ступенчатой терапии моксифлоксацином (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 A и B 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 ≤ 30 мл/мин/1,73 м²), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения 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;
- 0,9% раствор натрия хлорида;
- раствор натрия хлорида 1М;
- 5% раствор декстрозы;
- 10% раствор декстрозы;
- 40% раствор декстрозы;
- 20% раствор ксилита;
- раствор Рингера;
- раствор Рингера лактат.

Если препарат Моксифлоксацин ШТАДА, раствор для инфузий, применяется совместно с другими препаратами, то каждый препарат следует вводить отдельно.

Смесь раствора препарата Моксифлоксацин ШТАДА с приведенными выше инфузионными растворами остается стабильной в течение 24 ч при комнатной температуре. Поскольку раствор нельзя замораживать или охлаждать, его нельзя хранить в холодильнике. При охлаждении может выпадать осадок, который растворяется при комнатной температуре. Раствор должен храниться в производственной упаковке. Следует применять только прозрачный раствор.

Побочное действие

Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении моксифлоксацина 400 мг (внутрь, при ступенчатой терапии [внутривенное 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 $\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$),

редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10\,000$).

Системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекционные и паразитарные заболевания	Грибковые суперинфекции			
Со стороны системы кроветворения		Анемия Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения Тромбоцитоз Удлинение протромбинового времени/ увеличение	Изменение концентрации тромбопластина	Повышение концентрации протромбина/ уменьшение МНО

		международного нормализованного отношения (МНО)		
Со стороны иммунной системы		Аллергические реакции Зуд Сыпь Крапивница Эозинофилия	Анафилактические/анафилак- тоидные реакции Ангioneвротиче- ский отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни)	Анафилакти- ческий/анафи- лактоидный шок (в том числе потенциально угрожающий жизни)
Со стороны обмена веществ		Гиперлипидемия	Гипергликемия Гиперурикемия	Гипогликемия
Психические расстройства		Тревожность Психомоторная гиперреактив- ность/ажитация	Эмоциональная лабильность Депрессия (<i>в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповрежде- нию, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки</i>) Галлюцинации	Деперсонали- зация Психотические реакции (<i>потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповрежде- нию, таком как суицидальные мысли или суицидальные попытки</i>)
Со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение	Парестезии/ Дизестезии Нарушение вкусовой чувствительности	Гипестезия Нарушения обоняния (включая аносмию)	Гиперестезия

		(включая в очень редких случаях агевзию) Спутанность сознания и дезориентация Вертиго Сонливость Тремор Нарушения сна	Атипичные сновидения Нарушение координации (включая нарушения походки вследствие головокружения или вертиго, в <i>очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов</i>) 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		Преходящая потеря зрения (особенно на фоне реакций

		стороны центральной нервной системы (ЦНС))		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 пациентов с сопутствующей гипокалиемией	Удлинение интервала QT Ощущение сердцебиения Тахикардия Вазодилатация	Желудочковые тахикардии Обмороки Повышение артериального давления Снижение артериального давления	Неспецифичес- кие аритмии <i>Полиморфная желудочковая тахикардия (Torsade de pointes) Остановка сердца (преимущественно у лиц с предрасполага- ющими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда)</i>
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка (включая астматическое состояние)		

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 Псевдо- мембранозный 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 активности лактатдегидро- геназы) Повышение концентрации билирубина Повышение активности гамма-глутамил- трансферазы Повышение в крови активности щелочной фосфатазы	Желтуха Гепатит (преимуществен- но холестатичес- кий)	<i>Фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожа- ющей печеночной недостаточ- ности (включая фатальные случаи)</i>
Со стороны кожи и мягких тканей				<i>Буллезные кожные реакции, например,</i>

				<i>синдром Стивенса- Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни).</i>
Со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани		Артралгия Миалгия	Тендинит Повышение мышечного тонуса и судороги Мышечная слабость	<i>Разрывы сухожилий Артрит Нарушение походки вследствие повреждения опорно- двигательной системы 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	Местные реакции	<i>Общее недомогание</i> <i>Боль без четкой причины</i> <i>Потливость</i> <i>Флебит/тромбофлебит в месте введения</i>	Отек	

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

Часто: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы

Нечасто: желудочковые тахикардии, гипотензия, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. «grand mal» припадки), галлюцинации, нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При совместном применении с атиенололом, 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 для внутривенного введения, пентамидин, противомалярийные препараты, особенно галофантрин);
- Антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- Другие (цизаприд, винкамин для внутривенного введения, 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 антибактериальными препаратами, 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 не прямых антикоагулянтов.

Дигоксин

Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При применении повторных доз моксифлоксацина максимальная концентрация дигоксина увеличивалась приблизительно на 30%, при этом значение площади под 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.

Молочные продукты и прием пищи

Всасывание моксифлоксацина не изменяется при одновременном приеме пищи (включая молочные продукты). Моксифлоксацин можно применять независимо от приема пищи.

Несовместимость

Нельзя вводить инфузионный раствор моксифлоксацина одновременно с другими несовместимыми с ним растворами, к которым относятся:

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

Особые указания

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

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT. Поскольку женщины по сравнению с мужчинами имеют более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пожилые пациенты также более подвержены действию препаратов, оказывающих влияние на интервал QT.

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

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу и скорость инфузии (400 мг в течение 60 минут). Однако у пациентов с пневмонией корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме крови и удлинением интервала QT отмечено не было. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию. Ни у одного из 9000 пациентов, получавших моксифлоксацин, не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений и

летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT.

При применении моксифлоксацина может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями. В связи с этим моксифлоксацин противопоказан при:

- 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, сопровождающихся клинической симптоматикой;
- Применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Препарат 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 продолжить лечение моксифлоксацином.

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 поражений кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение моксифлоксацином.

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

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая моксифлоксацин, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения моксифлоксацином наблюдается тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть назначена

соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

Моксифлоксацин следует применять 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 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, применяющие 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 аксональной полинейропатии, поражающей мелкие и(или) крупные аксоны, и приводящей к парестезии, гипестезии, дизестезии и слабости. Симптомы могут проявиться сразу вскоре после начала применения и быть необратимыми. Пациентов, которым проводится лечение моксифлоксацином, следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения симптомов нейропатии, включающих боль, жжение, покалывание, онемение и(или) слабость или другие нарушения чувствительности, включая тактильную, болевую, температурную, вибрационную чувствительность и чувство положения (см. раздел «Побочное действие»). Моксифлоксацин необходимо немедленно отменить.

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 у пациентов таких реакций следует отменить моксифлоксацин и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при применении моксифлоксацина пациентами с психозами и/или с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Из-за широкого распространения и растущей заболеваемости инфекциями, вызванными резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae*, при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза не следует проводить монотерапию моксифлоксацином, за исключением случаев, когда присутствие резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae* исключено. Если нет возможности исключить присутствие резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae*, необходимо решить вопрос о дополнении эмпирической терапии моксифлоксацином, соответствующим антибактериальным препаратом, который активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae*.

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

Пациенты, соблюдающие диету с пониженным содержанием соли (при сердечной недостаточности, почечной недостаточности, при нефротическом синдроме), должны учитывать, что в растворе для инфузий содержится натрия хлорид. Суточная доза натрия хлорида в моксифлоксацине 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 препарата в бутылку из прозрачного стекла (тип II), укупоренную хлорбутиловой пробкой и комбинированным колпачком из алюминия и пластмассы.

На бутылку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 бутылку вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и держателем для бутылки в пачку из картона.

Упаковка «для стационаров»

По 250 мл препарата в полимерные контейнеры из плёнки многослойной полипропиленовой (полиолефиновой) с одним стерильным портом, закрытым защитным колпачком из полипропилена и резиновым диском из полиизопрена (SFC-System).

На полимерный контейнер методом термопечати наносят маркировку.

Каждый полимерный контейнер помещают в металлизированный пакет из фольги алюминиевой, ламинированной полипропиленом и полиэтилентерефталатом и запаивают.

По 4 или 12 полимерных контейнеров в металлизированных пакетах с равным количеством инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в коробку из трехслойного картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не ниже 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия

192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

По доверенности АО «Нижфарм»



Е.А. Агафонова