

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ МОКСАФОР

Торговое название препарата: Моксафор

Действующее вещество (МНН): моксифлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав:

активное вещество: моксифлоксацин - 0,436 г, что соответствует моксифлоксацина гидрохлориду 0,400 г;

вспомогательные вещества: натрия хлорид - 8 г; хлористоводородная кислота 1М до рН 4,1-4,6; натрия гидроксид 1М до рН 4,1-4,6; вода для инъекций до 100 мл.

Описание: прозрачный, жёлтый с зеленоватым оттенком раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальное синтетическое средство (гр.фторхинолонов).

Код АТХ: J01MA14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Моксифлоксацин – антибактериальное противомикробное средство широкого спектра действия, из группы фторхинолонов (8-метоксифторхинолон) IV поколения, действует бактерицидно. Проявляет активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, анаэробных, кислотоустойчивых и атипичных бактерий.

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, 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. 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.

Микроорганизмы чувствительные к моксифлоксацину:Грамположительные:

Стафилококки: *Staphylococcus aureus* (включая чувствительные к метициллину штаммы)*, коагулазонегативные стафилококки (включая штаммы, чувствительные к метициллину): *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*;

Стрептококки: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus milleri* (*S. anginosus** (включая чувствительные к метициллину штаммы), *S. constellatus**, *S. intermedius**), *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 мг/мл), цефалоспорины II поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол, *Streptococcus pyogenes* (группа А)*, *Streptococcus viridans* (*S. Viridans*, *S. Mutans*, *S. Mitis*, *S. Sanguinis*, *S. Salivarius*, *S. thermophilus*);

Другие: *Corynebacterium diphtheria*.

Грамотрицательные:

Энтеробактерии: *Moraxella catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазу)*, *Morganella morganii*;

Другие: *Acinetobacter baumannii*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia* spp.: (*Chlamydia pneumoniae**, *Chlamydia trachomatis**), *Coxiellaburnetii*, *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазу)*, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila**, *Legionella* spp., *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma pneumoniae**, *Proteus vulgaris*.

Анаэробные: *Bacteroides* spp.: (*B. distasonis**, *B. eggerthii*, *B. fragilis**, *B. ovatus**, *B. thetaiotaomicron**, *B. uniformis**, *B. vulgaris**), *Clostridium ramosum*, *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp. (*Porphyromonas anaerobius*).

Микроорганизмы умеренно чувствительные к моксифлоксацину:Грамотрицательные:

Энтеробактерии: *Enterobacter* spp. (*E. Aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. cloacae**, *E. intermedius*, *E. sakazaki*);

Другие: *Staphylococcus epidermidis* (включая чувствительные к метициллину/офлоксацину штаммы)*, *Burkholderiacepacia*, *Citrobacter freundii**, *Clostridium perfringens**, *Neisseria gonorrhoeae**, *Pantoea agglomerans*, *Providencia* spp. (*P. Rettgeri*, *P. stuartii*), *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*;

Грамположительные: *Enterococcus faecalis* (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)*, *Enterococcus avium**, *Enterococcus faecium**, *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.*.

Микроорганизмы резистентные к моксифлоксацину:Грамположительные:

Стафилококки: *Staphylococcus aureus* (резистентные к метициллину/офлоксацину штаммы)⁺, коагулазонегативные стафилококки (резистентные к метициллину штаммы: *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*).

Грамотрицательные: *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Примечание:*Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

⁺Применение моксифлоксацина не рекомендуется 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.

Фармакокинетика

После однократной инфузии в дозе 100 мл (400 мг) в течение 1 часа максимальная концентрация (C_{max}) препарата достигается в конце инфузии и составляет приблизительно 4,1 мг/л. После многократных внутривенных инфузий препарата в дозе 100 мл (400 мг) продолжительностью 1 час 1 раз в сутки C_{max} и C_{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 (C_{ss}), равная 4,4 мг/л, достигается в конце инфузии. Равновесное состояние достигается в течение 3 дней.

Распределение

Моксифлоксацин быстро распределяется в тканях и органах и связывается с белками крови (главным образом, с альбуминами) примерно на 45%. Объем распределения (V_d) 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 и выведение

Моксифлоксацин подвергается биотрансформации 2-ой фазы и выводится из организма почками, а также через кишечник как в неизмененном виде, так и в виде N-сульфата (M_1) и ацил-глюкуронида (M_2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты M_1 и M_2 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. Период полувыведения ($T_{1/2}$) моксифлоксацина составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после введения в дозе 400 мг составляет 179-246 мл/мин. Почечный клиренс составляет 24-53 мл/мин. Это свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции моксифлоксацина. Баланс для исходного соединения и метаболитов 2-й фазы составляет приблизительно 96-98%, что указывает на отсутствие окислительного метаболизма. Около 22% однократной дозы (400 мг) выводится в неизмененном виде почками, около 26% – через кишечник.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами:

- внебольничная пневмония, в т. ч. резистентная к антибиотикотерапии;
- острый бактериальный синусит, вызванный *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis*;
- обострение хронического бронхита, связанное с бактериальной инфекцией (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, метициллиночувствительные *Staphylococcus aureus* или *Moraxella catarrhalis*);
- неосложнённые и осложнённые инфекции кожи и подкожных структур, в т. ч. инфицированная диабетическая стопа;

- осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы;
- неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (включая сальпингиты и эндометриты);
- *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 \geq 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

Способ применения и дозы

При назначении следует определить чувствительность к нему выделенных возбудителей.

Доза зависит от тяжести заболевания, типа инфекции, состояния организма, возраста, веса и функции почек у пациента.

Вводят внутривенно (в/в) капельно.

Взрослые. рекомендуемый режим дозирования Моксафора: 400 мг (100 мл раствора для инфузий в течение 60 минут) 1 раз в день при инфекциях, указанных выше. Не следует превышать рекомендуемую дозу. Препарат вводится в/в в виде инфузии длительностью не менее 60 минут как в неразбавленном виде, так и в сочетании со следующими совместимыми с ним растворами:

- вода для инъекций;
- растворы натрия хлорида 0,9% 1М;
- растворы декстрозы 5%, 10% и 40%;
- раствор ксилита 20%;
- растворы Рингера и Рингера лактат.

Если раствор препарата назначается совместно с другими препаратами, то каждый препарат следует вводить отдельно. Смесь раствора препарата с приведенными выше инфузионными растворами остаётся стабильной в течение 24 часов 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.

Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом.

Внебольничная пневмония: общая продолжительность ступенчатой терапии (в/в введение с последующим приёмом внутрь) составляет 7-14 дней.

Осложненные инфекции кожи и подкожных структур: общая продолжительность ступенчатой терапии моксифлоксацином (в/в введение с последующим приёмом внутрь) составляет 7-21 день.

Осложненные интраабдоминальные инфекции: общая длительность ступенчатой терапии моксифлоксацином (в/в введение с последующим приёмом внутрь) составляет 5-14 дней.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения. По данным клинических исследований продолжительность лечения препаратом в таблетках может достигать 21 дня.

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

Способ применения и дозы в особых клинических случаях: у пациентов с нарушением функции почек (в т. ч. находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном

амбулаторном перитонеальном диализе), печени, а также у пожилых больных – изменения режима дозирования не требуется.

Побочные действия

Неблагоприятные реакции, перечисленные в группе «часто» встречались с частотой ниже 3%, за исключением тошноты и диареи (понос).

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 $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$).

Аллергические реакции: нечасто – зуд, сыпь, крапивница, редко – анафилактические или анафилактоидные реакции, ангионевротический отёк (отёк Квинке), включая отёк гортани (потенциально угрожающий жизни), очень редко – анафилактический или анафилактоидный шок (в том числе потенциально угрожающий жизни), многоформная экссудативная эритема (в т. ч. злокачественная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, нечасто – парестезии/дизестезии, нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), спутанность сознания и дезориентация, нарушения сна, тремор, вертиго, сонливость, тревожность, психомоторная гиперактивность/ажитация, редко – гипестезия, нарушения обоняния (включая anosmia), нарушение координации, обмороки, судороги с различными клиническими проявлениями, амнезия, полинейропатия, эмоциональная лабильность, депрессия, галлюцинации, очень редко – гиперестезия, деперсонализация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, тахикардия, вазодилатация, редко – желудочковые тахикардии, обмороки, повышение или снижение АД, очень редко – неспецифические аритмии, полиморфная желудочковая тахикардия, остановка сердца.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка (включая астматические состояния).

Со стороны органов пищеварения: часто – тошнота, рвота, боли в животе, диарея, нечасто – сниженный аппетит, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита), повышение активности амилазы, нарушения функции печени (включая повышение активности лактатдегидрогеназы), редко – дисфагия, стоматит, желтуха, гепатит (преимущественно холестатический), псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), очень редко – фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приёма жидкости), редко – нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Со стороны опорно-двигательной системы: нечасто – артралгия, миалгия, редко – тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, мышечная слабость, очень редко – разрывы сухожилий, артрит, нарушения походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы, усиление симптомов myasthenia gravis.

Со стороны органов чувств: нечасто – нарушения зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС), редко – шум в ушах, ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое), очень редко – преходящая потеря зрения (особенно на фоне реакций со стороны ЦНС)

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

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы: нечасто – анемия, лейкопения, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, редко – изменение концентрации тромбопластина.

Со стороны лабораторных показателей: часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, нечасто – повышение концентрации билирубина, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, повышение в крови активности щелочной фосфатазы.

Местные реакции: часто – боль и жжение в месте введения, гиперемия, флебит.

Прочие: нечасто – общее недомогание, боль без чёткой причины, потливость, редко – отёк.

Противопоказания

- гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или какому-либо компоненту препарата;
- возраст до 18 лет (из-за риска артротоксичности);
- 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;
- наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда;
- удлинение интервала QT на ЭКГ и применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);
- нарушения функции печени (класс «С» 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, предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности;
- у пациентов с психозами и/или с психиатрическими заболеваниями в анамнезе;
- у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такими, как острая ишемия миокарда и остановка сердца;
- при миастении *gravis*;
- при циррозе печени и тяжёлой печёночной недостаточности;
- при одновременном приёме с препаратами, снижающими содержание калия и с глюкокортикостероидами.
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- псевдомембранозный колит и тяжёлая диарея.

Лекарственные взаимодействия

При совместном применении с ателололом, ранитидином, кальцийсодержащими добавками, теофиллином, пероральными контрацептивными средствами, глибенкламидом, итраконазолом, дигоксином, морфином, пробенецидом (подтверждено отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином) корректировка дозы не требуется.

Препараты, удлиняющие интервал QT:

Следует учитывать возможный аддитивный эффект удлинения интервала QT моксифлоксацина и других препаратов (более чувствительны женщины и пожилые), 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, прокаинамид и др.);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, рефралон, соталол, дофетилид, ибутилид и др.);
- нейролептики (фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд, лимипранил, солиан, зелдокс (зипрасидон), неуптил и др.);
- трициклические антидепрессанты;
- антимикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин IV, пентамидин, противомаларийные препараты, особенно галофантрин);
- антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил, атомоксетин (страттера), босулиф (босутиниб), капрелса (вандетаниб), дегареликс, клопиксол (зуклопентиксол), тасигна (нилотиниб), соматостатин, сандостатин (октреотид), сигнифор (пасиреотид), флюанксол (флупентиксол)).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении рилменидина с моксифлоксацином.

Рифампицин – ускоряет биотрансформацию (индуцирует CYP3A4) и ослабляет эффект.

При совместном применении с антикоагулянтами (варфарин) необходимо проводить мониторинг МНО (международное нормализованное отношение) и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов (в связи с повышением активности последних).

Раствор моксифлоксацина несовместим:

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

Особые указания

При появлении анафилактических реакций препарат следует немедленно отменить и назначить соответствующее лечение.

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

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.

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

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.

Применение при беременности и лактации

Моксифлоксацин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

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.

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.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 400 мг/ 100 мл, 100 мл (флаконы).

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Не замораживать.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения указанного на упаковке срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

Наименование и адрес организации принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств

СП ООО "Jurabek Laboratories"

Республика Узбекистан, 100003, г. Ташкент, ул. Алмазар 165,

тел/факс: (99871) 1500303. Web: www.jurabek.uz