

## **Состав**

*действующее вещество:* моксифлоксацин; 250 мл раствора содержат: гидрохлорида моксифлоксацина (в пересчете на 100 % безводный моксифлоксацин) 400 мг;

*другие составляющие:* натрия хлорид, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная разведенная, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная жидкость желто-зеленого цвета, теоретическая осмолярность – 278 мосмоль/л, рН 4,1-4,6.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные препараты для системного применения. Антибактериальные средства группы хинолонов. Код АТХ J01M A14.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия. Моксифлоксацин ингибирует бактериальные топоизомеразы типа II (ДНК-гираза и топоизомераза IV), необходимые для репликации, транскрипции и репарации бактериальной ДНК.

Фармакокинетика/фармакодинамика. Способность фторхинолонов уничтожать бактерии напрямую зависит от их концентрации. Фармакодинамические исследования фторхинолонов на животных моделях инфекционно-воспалительных заболеваний и людей показывают, что основным определяющим фактором эффективности является соотношение между площадью под фармакокинетической кривой (AUC<sub>24</sub>) и минимальной ингибирующей концентрацией (МИК).

Механизм резистентности. Резистентность к фторхинолонам может возникать в результате мутаций ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Другие механизмы включают чрезмерную экспрессию эфлюксных насосов, непроницаемость и опосредованную протеинами защиту ДНК-гиразы. Перекрестная резистентность может ожидаться между моксифлоксацином и другими фторхинолонами. Механизмы резистентности, характерные для антибактериальных средств, принадлежащих другим классам, не влияют на антибактериальную

эффективность моксифлоксацина.

Граничные значения. Клинические МИК и предельные значения дискового диффузного теста моксифлоксацина согласно EUCAST (Европейский комитет тестирования антимикробной чувствительности) (01.01.2012):

Микроорганизм	Чувствительный	Резистентный
Staphylococcus spp.	$\leq 0,5$ мг/л; $\geq 24$ мм	$> 1$ мг/л; $< 21$ мм
S. pneumoniae	$\leq 0,5$ мг/л; $\geq 22$ мм	$> 0,5$ мг/л; $< 22$ мм
Streptococcus группы A, B, C, G	$\leq 0,5$ мг/л; $\geq 18$ мм	$> 1$ мг/л; $< 15$ мм
H. influenzae	$\leq 0,5$ мг/л; $\geq 25$ мм	$> 0,5$ мг/л; $< 25$ мм
M. catarrhalis	$\leq 0,5$ мг/л; $\geq 23$ мм	$> 0,5$ мг/л; $< 23$ мм
Enterobacteriaceae	$\leq 0,5$ мг/л; $\geq 20$ мм	$> 1$ мг/л; $< 17$ мм
Пределовые значения, не связанные с видом бактерий*	$\leq 0,5$ мг/л	$> 1$ мг/л

\*Не связанные с видами граничные значения были определены главным образом на основе соотношения фармакокинетических и фармакодинамических данных и не зависят от МИК для отдельных видов. Эти данные используются для видов, не имеющих индивидуально определенных граничных значений, и не применяются для видов, у которых интерпретационные критерии подлежат определению.

Микробиологическая чувствительность. Распространенность полученной резистентности выделенных видов может варьироваться в зависимости от местности и времени, поэтому необходима локальная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обратиться за консультацией к специалистам, когда местная распространенность резистентности приобрела такой уровень, что польза от применения средства, по крайней мере в отношении некоторых видов инфекций, сомнительна.

<b>Обычно чувствительны виды микроорганизмов</b>
Аэробные грамположительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus*+; Streptococcus agalactiae (группа B); Streptococcus milleri group* (S. anginosus, S. constellatus та S. intermedius); Streptococcus pneumoniae*; Streptococcus pyogenes* (группа A); Streptococcus viridans группа (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)

<u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> *; <i>Legionella pneumophila</i> ; <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Анаэробные микроорганизмы:</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Другие микроорганизмы:</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *; <i>Coxiella burnetii</i> ; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Виды, для которых возможно развитие резистентности</b>
<u>Аэробные грамположительные микроорганизмы:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *; <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:</u> <i>Enterobacter cloacae</i> *; <i>Escherichia coli</i> *#; <i>Klebsiella pneumoniae</i> *#; <i>Klebsiella oxytoca</i> ; <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Анаэробные микроорганизмы:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
<b>Резистентные микроорганизмы</b>
<u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Эффективность в достаточной степени продемонстрирована в клинических исследованиях.
+ Резистентный к метициллину <i>S. aureus</i> очень часто является одновременно резистентным и к фторхинолонам. У метициллинорезистентных <i>S. aureus</i> уровень резистентности к моксифлоксацину составляет более 50%.
# Штаммы, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра (ESBL), также резистентны к фторхинолонам.

## **Фармакокинетика**

Всасывание и биодоступность. После однократной инфузии препарата в дозе 400 мг в течение 1 ч максимальная концентрация препарата достигается в конце инфузии и составляет примерно 4,1 мг/л, что соответствует ее увеличению примерно на 26% относительно величины этого показателя при применении препарата перорально (3,1 мг/л). Показатель AUC составляет около 39 мг\*ч/л после введения и только в незначительной степени превышает этот параметр при применении препарата перорально (35 мг\*ч/л) в соответствии с абсолютной биодоступностью, которая составляет примерно 91%. При внутривенном введении моксифлоксацина нет необходимости в коррекции доз в соответствии с возрастом или полом пациентов. Фармакокинетика линейна в диапазоне 50-1200 мг для однократной пероральной дозы, до 600 мг для однократной внутривенной дозы и до 600 мг для применения 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Распределение. Моксифлоксацин быстро распределяется во внесосудистом пространстве. Объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) составляет около 2 л/кг. По результатам исследований *in vitro* и *ex vivo* связывание с белками составляет примерно 40-42%, независимо от концентрации препарата. Моксифлоксацин в основном связывается с альбумином сыворотки крови. Максимальные концентрации 5,4 мг/кг и 20,7 мг/л (средние геометрические значения) наблюдались в слизистой бронхов и жидкости эпителиальной стелки соответственно через 2,2 ч после перорального приема дозы. Подходящая максимальная концентрация в альвеолярных макрофагах составляла 56,7 мг/кг. В жидкости кожных пузырьков концентрация 1,75 мг/л отмечалась через 10 часов после введения. Профиль «свободная концентрация-время» для интерстициальной жидкости аналогичен профилю для плазмы крови с достижением максимальной свободной концентрации 1,0 мг/л (среднее геометрическое значение) приблизительно через 1,8 часа после внутривенного введения препарата.

Метаболизм. Моксифлоксацин подлежит биотрансформации II фазы и выводится из организма почками (около 40%), а также с калом/желчью (около 60%) как в неизменном состоянии, так и в виде сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). M1 и M2 являются метаболитами релевантными только для человека, оба они микробиологически неактивны. В ходе исследований *in vitro* и клинических исследований фазы I не наблюдалось метаболического фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами, задействованными в биотрансформации фазы I, включая ферменты системы цитохрома P450. Признаков окислительного метаболизма нет.

Выведение. Период полувыведения моксифлоксацина из плазмы крови составляет около 12 часов. Средний установленный общий клиренс после введения 400 мг составляет от 179 до 246 мл/мин. После введения в дозе 400 мг выведение препарата с мочой в неизменном виде составляло около 22%, с калом - 26%. Выведение дозы (неизменного препарата и метаболитов) составило около 98% после внутривенного введения лекарственного средства. Почечный клиренс составляет примерно 24-53 мл/мин и свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции препарата из почек. Сопутствующее моксифлоксацину введение ранитидина и пробенецида не изменяет почечный клиренс лекарственного средства.

Почечная недостаточность. Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина  $> 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Со снижением функции почек концентрация метаболита глюкуронида (M2) увеличивается почти в 2,5 раза (с клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Нарушение функции печени. Данные исследований фармакокинетики, проведенных с участием пациентов с печеночной недостаточностью (классы А, В по классификации Чайлда-Пью), не позволяют окончательно определить, есть ли какие-либо различия в показателях пациентов с нарушением функции печени и здоровых добровольцев. Нарушение функции печени было связано с большей экспозицией М1 в плазме крови, тогда как экспозиция исходного лекарственного вещества была аналогична экспозиции у здоровых добровольцев. Достаточного опыта клинического применения моксифлоксацина для лечения пациентов с нарушением функции печени нет.

Доклинические данные по безопасности. В традиционных исследованиях по изучению применения повторных доз моксифлоксацина была выявлена гематологическая токсичность и гепатотоксичность у животных. Отмечалось токсическое воздействие на ЦНС. Эти эффекты отмечали после введения высоких доз моксифлоксацина или после длительного применения. Высокие пероральные дозы у животных ( $\geq 60$  мг/кг), на фоне которых концентрация в плазме крови составляла  $\geq 20$  мг/л, приводили к изменениям показателей электроретинограммы, а в отдельных случаях - атрофии сетчатки. После внутривенного применения системная токсичность была наиболее выражена при введении моксифлоксацина путем болюсных инъекций (45 мг/кг) и не отмечалась при введении моксифлоксацина (40 мг/кг) путем медленных инфузий в течение 50 минут. После интраартериального введения наблюдались воспалительные изменения с распространением на периартериальные мягкие ткани, свидетельствующие о том, что необходимо избегать интраартериального введения моксифлоксацина. Моксифлоксацин оказался генотоксическим при тестах *in vitro* с использованием бактерий или клеток млекопитающих. В исследованиях *in vivo* генотоксичность не отмечалась несмотря на применение очень высоких доз моксифлоксацина. Моксифлоксацин не выявил канцерогенного действия в исследовании по изучению канцерогенеза у животных. В условиях *in vitro* моксифлоксацин в высоких концентрациях влиял на электрофизиологические параметры сердечной деятельности, что могло повлечь за собой удлинение интервала QT. После введения моксифлоксацина животным в дозе 30 мг/кг путем инфузий продолжительностью 15, 30 или 60 минут отмечалась зависимость степени удлинения интервала QT от скорости инфузии: чем короче было время инфузии, тем более выраженным было удлинение интервала QT. Удлинение интервала QT не наблюдалось при введении дозы 30 мг/кг путем инфузии продолжительностью 60 минут. При изучении влияния моксифлоксацина на репродуктивную функцию животных доказано, что моксифлоксацин проникает через плаценту. опыты, проводимые на животных, не выявили тератогенное действие моксифлоксацина или ухудшение фертильности после его применения. У животных наблюдалось незначительное

увеличение частоты случаев пороков развития позвоночника и ребер, но только при применении дозы (20 мг/кг внутривенно), которая ассоциировалась с сильным токсическим воздействием на организм матери. Наблюдалось увеличение количества случаев прерывания беременности у животных на фоне терапевтической концентрации в плазме крови, предусмотренной при применении у человека. Известно, что хинолоны, в том числе моксифлоксацин, вызывают поражение хрящей крупных диартродиальных суставов у половозрелых животных.

## **Показания**

Негоспитальная пневмония.

Осложнены инфекционные заболевания кожи и подкожных тканей.

Моксифлоксацин следует применять только тогда, когда применение других антибактериальных препаратов, обычно рекомендуемых для начального лечения этих инфекций, нецелесообразно.

Следует обратить внимание на официальные инструкции по надлежащему использованию антибактериальных средств.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим антибиотикам группы хинолонов или любому из вспомогательных веществ;

- период беременности или кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- пациенты в возрасте до 18 лет;
- заболевания/патология сухожилий в анамнезе, связанные с применением хинолонов.

Во время доклинических и клинических исследований после введения моксифлоксацина отмечали изменения электрофизиологических параметров сердечной деятельности, проявлявшихся в форме удлинения интервала QT. По этой причине моксифлоксацин противопоказан пациентам с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT; нарушением баланса электролитов, особенно в случае некорректированной гипокалиемии; клинически значимой брадикардией; клинически значимой сердечной недостаточностью с понижением фракции выброса левого желудочка; симптоматическими аритмиями в анамнезе.

Моксифлоксацин нельзя одновременно применять с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Из-за недостаточного клинического опыта применения моксифлоксацин противопоказан пациентам с нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлда-Пью) и повышением уровней трансаминаз в пять раз и более.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Взаимодействие с лекарственными средствами. Нельзя исключить аддитивный эффект моксифлоксацина и других лекарственных средств, способных вызвать удлинение интервала QTc. Этот эффект может привести к развитию желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». По этой причине применение моксифлоксацина в комбинации с любым из указанных лекарственных средств противопоказано (см. также раздел «Противопоказания»):

- антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- антипсихотические препараты (например, фенотиазины, пимозиды, сертиндолы, галоперидолы, сультоприды);
- трициклические антидепрессанты;
- некоторые противомикробные средства (саквинавир, спарфлоксацин, эритромицин IV, пентамидин, противомаларийные препараты, в частности, галофантрин);
- некоторые антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие лекарственные средства (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин следует с осторожностью принимать пациентам, применяющим препараты, которые могут снижать уровень калия (например, петлевые и тиазидные диуретики, слабительные средства и клизмы (в высоких дозах), кортикостероиды, амфотерицин B) или препараты, связанные с клинически значимой брадикардией.

После многократного применения моксифлоксацина у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение  $C_{max}$  дигоксина примерно на 30% без влияния на AUC или уровень указанной кривой.

В ходе исследований с участием добровольцев, больных диабетом, одновременное применение моксифлоксацина перорально и глибенкламида приводило к снижению максимальной концентрации глибенкламида в плазме крови примерно на 21%. Комбинация глибенкламида с моксифлоксацином теоретически может спровоцировать развитие незначительной кратковременной гипергликемии. Однако отмеченные изменения фармакокинетики глибенкламида не приводили к изменению параметров фармакодинамики (уровень глюкозы в крови, уровень инсулина). Следовательно, клинически значимого взаимодействия между моксифлоксацином и глибенкламидом нет.

*Изменение значения международного нормализованного отношения (МНО).*

Сообщалось о большом количестве случаев увеличения активности пероральных антикоагулянтов у пациентов, получавших противомикробные средства, особенно фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины. Факторами риска являются инфекционные заболевания и воспалительный процесс, возраст и состояние пациента. В этой связи трудно установить, чем именно вызваны изменения МНО: инфекцией или лечением. В качестве меры предосторожности можно чаще проверять МНО. При необходимости следует провести надлежащую коррекцию дозы перорального коагулянта.

В клинических исследованиях для нижеследующих веществ было доказано отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином: ранитидин, пробенецид, пероральные контрацептивы, кальциевые добавки, морфин при парентеральном введении, теофиллин, циклоспорин или итраконазол.

Исследования *in vitro* с применением ферментов цитохрома P450 подтвердили эти результаты. Таким образом, метаболическое взаимодействие через ферменты цитохрома P450 маловероятно.

Взаимодействие с едой. Моксифлоксацин не проявляет клинически значимого взаимодействия с едой, включая молочные продукты.

Особые меры безопасности.

Один флакон препарата предназначен исключительно для однократного применения. Неиспользованный раствор подлежит утилизации.



Установлено, что следующие растворы совместимы с раствором для инфузий моксифлоксацина 400 мг: вода для инъекций; раствор хлорида натрия 0,9 %; раствор натрия хлорида 1-молярный; раствор глюкозы 5%, 10%, 40%; раствор ксилита 20%; раствор Рингера; сложные растворы лактата натрия (раствор Хартмана, лактатный раствор Рингера).

Инфузионный раствор моксифлоксацина не следует вводить совместно с другими препаратами.

Не использовать препарат при наличии видимых твердых примесей или при помутнении раствора.

При хранении в прохладном месте возможно выпадение осадка, растворяющегося при комнатной температуре. Поэтому не рекомендуется хранить инфузионный раствор при температуре ниже 15 °С.

### **Особенности применения**

Преимущества лечения моксифлоксацином, особенно в случае нетяжелых инфекций, необходимо оценивать, принимая во внимание информацию, содержащуюся в этом разделе.

Следует избегать назначения препарата пациентам, которые имели серьезные побочные реакции в прошлом при использовании хинолонов или фторхинолонов. Лечение этих пациентов моксифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки пользы/риска.

Удлинение интервала QTc и клинические условия, при которых возможно удлинение интервала QTc. Установлено, что моксифлоксацин у некоторых пациентов приводит к удлинению интервала QTc на электрокардиограмме. Степень удлинения интервала QT может увеличиваться с увеличением концентрации препарата в плазме крови при быстрой инфузии. Поэтому следует соблюдать рекомендации по длительности инфузии, которая должна составлять не менее 60 минут и не превышать внутривенную дозу 400 мг 1 раз в сутки. Более подробно см. в разделах "Противопоказания" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий".

Терапию моксифлоксацином прекращать при появлении при лечении симптомов, которые могут быть связаны с сердечной аритмией, независимо от того, подтверждается ли это результатами ЭКГ.

Моксифлоксацин следует с осторожностью применять пациентам с состояниями, способствующими развитию аритмии (например, острая ишемия миокарда),

поскольку такие больные имеют повышенный риск возникновения желудочковой аритмии (включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт») и остановки сердца (см. также разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Необходимо с осторожностью применять моксифлоксацин пациентам, применяющим лекарственные средства, которые могут снижать уровень калия (см. также разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует с осторожностью назначать моксифлоксацин пациентам, получающим лекарственные средства, связывающие с клинически значимой брадикардией (см. также раздел «Противопоказания»).

У женщин и пациентов пожилого возраста может наблюдаться большая чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QTc, таких как моксифлоксацин, поэтому такие больные нуждаются в особом внимании.

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции. В очень редких случаях у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста и имеющихся факторов риска, сообщалось о длительных (в течение месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакциях, которые влияют на разные, а иногда на несколько сразу, системы организма (в частности, опорно-двигательную, нервную, психику и органы чувств). Применение препарата следует немедленно прекратить после появления первых признаков или симптомов серьезной побочной реакции и обратиться за консультацией к врачу.

Повышенная чувствительность/аллергические реакции. Сообщалось о случаях развития гиперчувствительности и аллергических реакций после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. Анафилактические реакции могут принимать форму опасного для жизни шока даже после первого применения препарата. В таких случаях необходимо прекратить применение моксифлоксацина и начать соответствующее лечение (например, терапию шоком).

Тяжелые нарушения функции печени. При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, что может приводить к развитию печеночной недостаточности (включая летальные случаи) (см. «Побочные реакции»). В случае возникновения симптомов фульминантного гепатита, таких как быстро развивающаяся астения, сопровождающаяся желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатией, пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом

перед продолжением лечения.

При возникновении признаков нарушения функции печени нужно провести исследование функции печени.

Тяжелые кожные побочные реакции. При применении моксифлоксацина сообщалось о тяжелых кожных побочных реакциях, включая токсический эпидермальный некролиз (также известный как синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона и острый генерализованный экзантематозный пустулез, которые могут быть угрожающими жизни или летальными. При назначении препарата пациенты должны быть предупреждены о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под наблюдением. При появлении признаков или симптомов, указывающих на эти реакции, применение моксифлоксацина следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. Если при применении моксифлоксацина развилась такая серьезная реакция, как синдром Стивенса Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или острый генерализованный экзантематозный пустулез, у этого пациента лечение моксифлоксацином никогда нельзя восстанавливать.

Пациенты, склонные к развитию судорог. Известно, что хинолоны могут вызывать судороги. Следует с осторожностью назначать их пациентам, имеющим нарушения со стороны ЦНС или другие факторы риска, которые могут провоцировать возникновение судорог или снижать судорожный порог. При появлении судорог необходимо прекратить применение моксифлоксацина и принять соответствующие меры.

Периферическая невропатия. У пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, были зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, что приводит к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости. В случае возникновения симптомов невропатии, таких как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, пациентам, лечаемым моксифлоксацином, необходимо проинформировать своего врача, чтобы предотвратить потенциально необратимое состояние.

Со стороны психики. Психические реакции могут возникать даже после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В редких случаях депрессия или психические реакции прогрессировали к развитию суицидальных мыслей и проявлений самоагрессии как попытки самоубийства (см. раздел «Побочные реакции»). Если у пациента развиваются такие реакции, лечение моксифлоксацином следует прекратить и принять соответствующие меры. Необходимо соблюдать осторожность, назначая моксифлоксацин пациентам, которые болели в прошлом или больны на данный момент психическими заболеваниями.

Диарея, ассоциированная с применением антибиотиков, включая колит. Случаи диареи, ассоциированной с применением антибиотиков (ААД), и колита, ассоциированного с применением антибиотиков (ААК), включая псевдомембранозный колит и диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, наблюдались в связи с применением антибиотиков широкого спектра действия, в том числе. Степень проявления этих явлений может колебаться от диареи легкой степени до колита с летальным исходом. Поэтому важно учитывать вероятность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения моксифлоксацина развивается тяжелая диарея. При подозреваемом или подтвержденном ААД или ААК лечении с применением противомикробных средств, включая моксифлоксацин, следует прекратить и немедленно приступить к соответствующим терапевтическим мерам. Кроме этого, необходимо принять соответствующие меры, направленные на контроль инфекции, с целью снижения риска ее передачи. Пациентам, у которых развивается тяжелая диарея, противопоказаны препараты, подавляющие перистальтику.

Пациенты, больные тяжелой миастенией. Моксифлоксацин следует с осторожностью применять пациентам с тяжелой миастенией (*myasthenia gravis*), поскольку ее симптомы могут усиливаться.

Тендинит и разрывы сухожилий. Тендинит и разрыв сухожилия (не ограничиваясь ахилловым сухожилием), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами и, как сообщалось, даже в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия увеличивается у пожилых пациентов, пациентов с нарушением функции почек, пациентов с трансплантациями целостных органов и пациентов, которые лечились одновременно кортикостероидами. Таким образом, следует избегать одновременного применения кортикостероидов.

При первых признаках тендинита (например, болезненный отек, воспаление) лечение препаратом следует прекратить, а также следует рассмотреть альтернативное лечение. Поврежденную конечность следует лечить должным образом (например, иммобилизация). Кортикостероиды не следует применять при возникновении признаков тендинопатии.

Пациенты с нарушением функции почек. Пациентам пожилого возраста, имеющим нарушения со стороны почек, следует с осторожностью назначать моксифлоксацин, если они не способны поддерживать надлежащий объем жидкости в организме, поскольку обезвоживание увеличивает риск возникновения почечной недостаточности.

Со стороны органов зрения. В случае ухудшения зрения или какого-либо влияния на органы зрения необходимо немедленно обратиться за консультацией к врачу-офтальмологу (см. разделы «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами», «Побочные реакции»).

Дисгликемия. Как и при применении всех фторхинолонов, во время лечения моксифлоксацином сообщалось о случаях отклонения от нормы показателей глюкозы крови как в виде гипогликемии, так и в форме гипергликемии. Дисгликемия развивалась преимущественно у пациентов пожилого возраста, больных диабетом, получавших одновременно с лечением моксифлоксацином пероральные гипогликемические средства (например, сульфонилмочевину) или инсулин. Больным сахарным диабетом рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови (см. раздел «Побочные реакции»).

Профилактика реакций фотосенсибилизации. При применении хинолонов у пациентов регистрировались реакции фотосенсибилизации. Однако, по данным исследований, при применении моксифлоксацина риск индукции реакций фотосенсибилизации был низким. Во всяком случае, пациентам необходимо избегать влияния длительного и/или интенсивного солнечного излучения или ультрафиолетового облучения в течение лечения моксифлоксацином.

Пациенты, страдающие дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Пациенты с недостаточностью активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также пациенты, у которых эта патология находится в родственном анамнезе, склонны к развитию гемолитических реакций в период лечения хинолонами. Таким образом, моксифлоксацин следует применять с осторожностью в этой категории пациентов.

Воспаление тканей в периартериальной зоне. Моксифлоксацин, раствор для инфузий, предназначен исключительно для внутривенного применения. Следует избегать интраартериального введения, поскольку в доклинических исследованиях при применении такого способа введения наблюдалось воспаление тканей в периартериальной зоне.

Пациенты со специфическими осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки. Клиническая эффективность применения моксифлоксацина при лечении тяжелых инфекций, связанных с ожогами, фасцита и инфицированной «диабетической стопы», сопровождающейся остеомиелитом, не установлена.

Пациенты, придерживающиеся диеты с контролируемым потреблением соли. Лекарственное средство содержит 787 мг (около 34 мкмоль) натрия в одной дозе. Пациенты, придерживающиеся диеты с контролируемым потреблением соли,

должны учитывать этот факт.

Воздействие на биологические тесты. Моксифлоксацин может оказывать влияние на результаты анализа на наличие *Mycobacterium* spp. путем угнетения микобактериального роста, что, в свою очередь, может привести к ложноотрицательным результатам у больных, принимающих моксифлоксацин.

Пациенты с инфекциями, вызванными метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MRSA). Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA). При наличии подозрения или подтверждения инфекции, вызванной MRSA, необходимо начать лечение соответствующим антибактериальным препаратом (см. раздел «Фармакодинамика»).

Аневризма или расслоение аорты, регургитация/недостаточность клапанов сердца. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о повышенном риске аневризмы и расслоения аорты, особенно у пожилых людей, и регургитации аортального и митрального клапанов после приема фторхинолонов. Сообщалось о случаях аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая летальные случаи), и о регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца у пациентов, получавших фторхинолоны (см. «Побочные реакции»). Следовательно, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки пользы/риска и после рассмотрения других вариантов лечения пациентов с семейным анамнезом аневризмы или врожденным пороком сердечных клапанов, или у пациентов с существующим диагнозом аневризмы аорты, расслоение аорты, заболеванием сердечного клапана, или при других факторов риска:

- при аневризме аорты, расслоении аорты, регургитации/недостаточности клапанов сердца (например, нарушения соединительной ткани, такие как синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит);
- при аневризме и расслоении аорты (например, сосудистые расстройства, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, известный атеросклероз, синдром Шегрена);
- при регургитации/недостатке сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит).

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

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

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью при возникновении острой одышки, внезапного сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследования по изучению влияния моксифлоксацина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. Однако фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, вызывая реакции со стороны центральной нервной системы (например, головокружение, острая временная потеря зрения) или острая и краткосрочная потеря сознания (обморок) (см. раздел "Побочные реакции"). Пациентам рекомендуется проверить свою реакцию на моксифлоксацин, прежде чем управлять автотранспортом или работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Беременность. Безопасность применения моксифлоксацина в период беременности у человека не изучена. Результаты исследований на животных указывают на репродуктивную токсичность (см. раздел «Фармакологические свойства»). Потенциальный риск для человека не установлен. Учитывая экспериментально установленный риск вредного влияния фторхинолонов на хрящи, несущие основную нагрузку, у половозрелых животных и учитывая развитие обратных поражений суставов у детей, получавших лечение некоторыми фторхинолонами, моксифлоксацин не следует назначать беременным женщинам.

Кормление грудью. Нет данных о применении препарата в период кормления грудью у женщин. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что небольшое количество моксифлоксацина проникает в грудное молоко. В связи с отсутствием данных о влиянии на грудных младенцев и учитывая экспериментальный риск вредного влияния фторхинолона на хряще половозрелых животных, несущих основную нагрузку, кормление грудью противопоказано во время лечения моксифлоксацином (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность. Исследования на животных не оказали влияния на фертильность (см. раздел «Фармакологические свойства»).

### **Способ применения и дозы**

Дозировка. Рекомендуемый режим дозирования 400 мг моксифлоксацина в виде инфузии – 1 раз в сутки. Начальная внутривенная терапия может быть продолжена путем перорального применения таблеток моксифлоксацина 400 мг при наличии клинических показаний.

Рекомендованная общая продолжительность внутривенного и перорального лечения составляет 7-14 дней для негоспитальных пневмоний и 7-21 день для осложненных инфекционных заболеваний кожи и подкожных тканей.

Способ применения. Препарат вводить внутривенно в виде непрерывной инфузии продолжительностью не менее 60 минут (см. раздел «Особенности применения»).

При наличии показаний раствор для инфузии можно вводить через Т-образный катетер вместе с совместимыми инфузионными растворами (см. раздел «Особые меры предосторожности»).

Нарушение функции почек/печени. Пациенты, имеющие нарушение функции почек от легкой до тяжелой степени, и пациенты, находящиеся на хроническом диализе, например проходящие гемодиализ и длительный амбулаторный перитонеальный диализ, не требуют коррекции дозы (подробнее см. в разделе «Фармакологические свойства»).

Что касается пациентов с нарушением функции печени, достаточной информации нет (см. раздел «Противопоказания»).

Остальные особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста и больные с пониженной массой тела не нуждаются в коррекции дозы.

## **Дети**

В связи с отрицательным влиянием на хрящи молодых животных (см. раздел «Фармакологические свойства») применение моксифлоксацина детям (до 18 лет) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина детям и подросткам не установлены (см. «Противопоказания»).

## **Передозировка**

Не рекомендуется проведение специальных мероприятий после случайной передозировки. При передозировке проводить симптоматическое лечение. Поскольку возможно удлинение интервала QT, следует проводить ЭКГ-мониторинг. Одновременное применение активированного угля с дозой



моксифлоксацина 400 мг, введенной перорально или внутривенно, позволит уменьшить системную биодоступность лекарственного средства более чем на 80% или 20% соответственно. Прием активированного угля на начальной стадии абсорбции может являться эффективной профилактикой избыточного увеличения системной экспозиции моксифлоксацина в случаях передозировки после перорального приема лекарственного средства.

## **Побочные реакции**

Ниже приведены побочные реакции, которые наблюдались в ходе клинических исследований с применением моксифлоксацина в дозе 400 мг/сут (только внутривенная терапия, ступенчатая [внутривенная/пероральная] и пероральная), и их частота.

Все побочные реакции, за исключением тошноты и диареи, наблюдались с частотой менее 3%. В каждой группе нежелательные явления определены в порядке их уменьшения. Частота определена следующим образом: часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), одиночные ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), редкие ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена исходя из имеющихся данных).

*Инфекции и инвазии.* Часто: суперинфекции, связанные с резистентными бактериями или грибами, например оральная и вагинальная кандидоз.

*Со стороны кровеносной и лимфатической систем.* Нечасто: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, эозинофилия, удлинение протромбинового времени/увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Редкие: повышение уровня протромбина/уменьшение МНО, агранулоцитоз, панцитопения.

*Со стороны иммунной системы.* Нечасто: аллергические реакции (см. раздел «Особенности применения»). Единичные: анафилаксия, включая в редких случаях шок, угрожающий жизни (см. раздел «Особенности применения»), аллергический отек/ангионевротический отек (включая отек гортани, потенциально угрожающий жизни (см. раздел «Особенности применения»).

*Эндокринные расстройства.* Редкие: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (синдром Пархона).

*Со стороны метаболизма и питания.* Нечасто: гиперлипидемия. Единичные: гипергликемия, гиперурикемия. Редкие: гипогликемия, гипогликемическая кома.

*Психические расстройства.* Нечасто: реакции тревожности, повышение психомоторной активности/возбуждения. Единичные: лабильность настроения, депрессия (в редких случаях с возможной самоагрессией, проявляющаяся как суицидальные идеи/мысли или попытки самоубийства) (см. раздел «Особенности применения»), галлюцинации, делирий. Редкие: деперсонализация, психотические реакции (с возможной самоагрессией, проявляющейся как суицидальные идеи/мысли или попытки самоубийства) (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны нервной системы.\** Часто: головная боль, головокружение. Нечасто: парестезии/дизестезии, нарушения вкуса (включая агрезию в редких случаях), спутанность сознания и потеря ориентации, расстройства сна (преимущественно инсомния), тремор, вертиго, сонливость. Единичные: гипестезия, нарушения обоняния (включая потерю обоняния), патологические сновидения, нарушения координации (включая расстройство походки вследствие головокружения или вертиго), судорожные приступы (в том числе «grand mal» приступы) (см. раздел «Особенности применения»), нарушения внимания, расстройство речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия. Редкие: гиперестезия.

*Со стороны органов зрения.\** Нечасто: нарушение зрения, включая диплопию и размытость зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС) (см. раздел «Особенности применения»). Редки: транзиторная потеря зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС) (см. разделы «Особенности применения», «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»).

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.\** Единичные: звон в ушах, нарушение слуха включая глухоту (обычно обратимую).

*Со стороны сердца.* Часто: удлинение интервала QT у больных с гипокалиемией (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»). Нечасто: удлинение интервала QT (см. раздел «Особенности применения»), усиленное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия. Единичные: желудочковые тахиаритмии, обмороки (например, острая и краткосрочная потеря сознания). Редкие: неспецифические аритмии, «пируэтная» желудочковая тахикардия (torsade de pointes) (см. раздел «Особенности применения»), остановка сердца (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны сосудов.\*\** Нечасто: вазодилатация. Единичные: артериальная гипертензия, гипотензия.

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Часто: тошнота, рвота, боль в желудочно-кишечном тракте и брюшной полости, диарея. Нечасто: снижение аппетита и уменьшение еды, запор, диспепсия, флатуленция, гастрит, повышение уровня амилазы. Единичные: дисфагия, стоматит, ассоциированный с применением антибиотика колит (включая псевдомембранозный колит, который в редких случаях ассоциирован с угрожающими жизни осложнениями) (см. раздел «Особенности применения»).

*Гепатобилиарные нарушения.* Часто: повышение уровня трансаминаз. Нечасто: нарушение функции печени (включая повышение уровня ЛДГ (лактатдегидрогеназы)), повышение уровня билирубина, ГГТП (гамма-глутамилтранспептидазы), щелочной фосфатазы крови. Единичные: желтуха, гепатит (преимущественно холестатический). Редкие: фульминантный гепатит, что может привести к развитию опасной жизни печеночной недостаточности (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.* Нечасто: зуд, сыпь, крапивница, сухость кожи. Редкие: буллезные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально угрожающие жизни) (см. раздел «Особенности применения»). Частота неизвестна: острый генерализованный экзантематозный пустулез.

*Со стороны опорно-двигательной системы, соединительной ткани.* \* Нечасто: артралгия, миалгия. Единичные: тендинит (см. раздел «Особенности применения»), повышение мышечного тонуса, судороги мышц, мышечная слабость. Редки: разрыв сухожилия (см. раздел «Особенности применения»), артриты, усиление ригидности мышц как симптома «myasthenia gravis» (см. раздел «Особенности применения»). Частота неизвестна: рабдомиолиз.

*Со стороны почек и мочевыделительного тракта.* Нечасто: дегидратация. Единичные: нарушение функции почек (включая увеличение уровня азота мочевины крови и креатинина), почечная недостаточность (см. раздел «Особенности применения»).

*Общие нарушения и состояние места введения.* Часто: реакции в месте инъекции и инфузии. Нечасто: плохое самочувствие (преимущественно астения или утомляемость), боли (включая боль в спине, грудной клетке, в области таза и в конечностях), усиленное потоотделение (тромбо-) флебит в месте инфузии. Единичные: отек.

Частота развития нижеследующих эффектов выше при применении внутривенного пути введения препарата с последующей пероральной терапией или без таковой.

Часто: повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы. Нечасто: желудочковая тахикардия, гипотензия, отек, ассоциированный с применением антибиотика колит (включая псевдомембранозный колит, в редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями, см. раздел «Особенности применения»), судорожные приступы (в том числе «grand mal» приступы) (см. раздел «Особенности применения»), галлюцинации, нарушение функции почек (включая увеличение уровня азота мочевины крови и креатинина), почечная недостаточность (см. раздел «Особенности применения»).

В редких случаях после лечения другими фторхинолонами сообщалось о побочных эффектах, которые, вероятно, могут также возникнуть во время лечения моксифлоксацином: повышенное внутричерепное давление (включая идиопатическую внутричерепную гипертензию), гипернатриемию, гиперкальцемию, гемолитическую анемию, реакцию фоточувствительности.

\*В очень редких случаях у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста и имеющихся факторов риска, сообщалось о длительных (в течение месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакциях, которые влияют на разные, а иногда на несколько сразу, системы органов и органы чувств (в том числе реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушения походки, парестезии, связанные с нейропатией, депрессия, усталость, нарушение памяти, нарушение сна, нарушение слуха, зрения, вкуса и обоняния)

\*\* У пациентов, получавших фторхинолоны, сообщалось о случаях аневризмы или расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая летальные случаи), и регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях. Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации препарата важны. Они позволяют проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками применения лекарственного средства. Работники системы здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Не охлаждать! Не замораживать!

**Упаковка**

По 250 мл в бутылке которую помещают в пачку.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Частное акционерное общество "Инфузия".

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 23219, Винницкая область, Винницкий р-н, с. Винницкие Хутора, ул. Немировское шоссе, б. 84А.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).