

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от « 12 » ноября 2019 г.  
№ N024708

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Моксифлоксацин – Келун – Казфарм**

**Торговое название**

Моксифлоксацин – Келун – Казфарм

**Международное непатентованное название**

Моксифлоксацин

**Лекарственная форма**

Раствор для инфузий 400 мг/250 мл

**Состав**

1 флакон содержит

*активное вещество* - моксифлоксацина гидрохлорид 436,0 мг  
(эквивалентно моксифлоксацину 400,0 мг),

*вспомогательные вещества*: натрия хлорид 2000 мг, вода для инъекций до 250,0 мл

**Описание**

Прозрачный раствор желтого цвета

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного применения.

Антибактериальные препараты для системного применения.

Противомикробные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны.

Моксифлоксацин.

Код АТХ J01MA14

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

*Всасывание и биодоступность*

После однократной инфузии Моксифлоксацина – Келун – Казфарм в дозе 400 мг в течение 1 часа максимальная концентрация препарата ( $C_{max}$ ) достигается в конце инфузии и составляет приблизительно 4,1 мг/л, что соответствует ее увеличению приблизительно на 26 % по сравнению с величиной этого показателя при приеме препарата внутрь. Экспозиция препарата, определяемая по показателю AUC (площадь под кривой соотношения концентрация-время) и равная 39 мг\*ч/л, незначительно превышает таковую при приеме препарата внутрь (35 мг\*ч/л). Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 91%.

После многократных внутривенных инфузий препарата в дозе 400 мг продолжительностью 1 час пиковые и минимальные концентрации в плазме в стабильном состоянии (400 мг однократно ежедневно) достигали значения от 4,1 до 5,9 мг/л и от 0,43 до 0,84 мг/л соответственно. В стабильном состоянии воздействие препарата в пределах интервала дозирования примерно на 30 % выше, чем после первой дозы. Средние стабильные концентрации, равные 4,4 мг/л, достигаются в конце первого часа инфузии.

#### *Распределение*

Моксифлоксацин очень быстро распределяется во внесосудистом русле. Наблюдается большая площадь под фармакокинетической кривой AUC ( $AUC_{norm} = 6$  кг\*часов/л) с равновесным объемом распределения ( $V_{ss}$ ) моксифлоксацина приблизительно 2 л/кг. Пиковая концентрация моксифлоксацина в слюне выше, чем в плазме. В исследованиях ин-витро и ин-виво в диапазоне концентраций от 0,02 до 2 мг/л связывание моксифлоксацина с белками составило примерно 45 % независимо от концентрации препарата.

Моксифлоксацин в основном связывается с альбуминами плазмы.

Наблюдается высокий пик свободной концентрации  $> 10$  x MIC в связи с низким объемом.

Высокие концентрации препарата, превышающие таковые в плазме, создаются в легочной ткани (эпителиальная жидкость, альвеолярные макрофаги, биологическая ткань), в носовых пазухах и полипах, в очагах воспаления. В слюне, интерстициальной жидкости (межмышечной и подкожной) определяется высокая концентрация препарата в свободном состоянии.

Кроме того, высокие концентрации препарата определяются в органах брюшной полости и перитонеальной жидкости, а также в женских половых органах.

После разовой дозы моксифлоксацина 400 мг при обоих путях введения наблюдались сопоставимые максимальные концентрации по сравнению с плазменной концентрацией в различных тканях-мишенях.

#### *Метаболизм*

После прохождения 2-ой фазы биотрансформации моксифлоксацин выводится из организма почками и желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) как в неизменном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и

глюкуронидов (М 2). Данные метаболиты применимы только по отношению к организму людей и не обладают антимикробной активностью, Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома Р450.

Независимо от способа применения метаболиты М1 и М 2 обнаруживаются в плазме крови в концентрации более низкой, чем концентрация неизмененного моксифлоксацина.

#### *Выведение*

Период полувыведения препарата составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после приема в дозе 400 мг составляет от 179 до 246 мл/мин. Почечный клиренс, составляющий примерно 24 - 53 мл/мин происходит путем частичной канальцевой реабсорбции препарата в почках. Сочетанное применение ранитидина и пробенецида не влияет на почечный клиренс препарата. Независимо от пути введения исходное вещество моксифлоксацин почти полностью 96 - 98 % метаболизируется до метаболитов II стадии метаболизма без признаков оксидативного метаболизма.

#### *Пожилые пациенты*

Различий в фармакокинетике моксифлоксацина не установлено.

#### *Пол*

Выявлены различия (33 %) в фармакокинетике (AUC, C<sub>max</sub>) между лицами мужского и женского пола. Выявленные различия в AUC и C<sub>max</sub> объяснялись различиями в массе тела, чем половой принадлежностью. Таким образом, они клинически не значимы.

#### *Этнические различия*

Возможные межэтнические различия изучались в европеоидной, японской, негроидной и других этнических группах. Клинически значимых различий в фармакокинетике моксифлоксацина не установлено.

#### *Дети*

Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин/1,73 кв.м) и у находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Исследование концентрации моксифлоксацина в плазме у пациентов с нарушенной функцией печени от легкой до тяжелой (стадия А до стадии С по Чайлд Пью) не выявило клинически значимых различий в сравнении со здоровыми добровольцами или пациентами с нормальной функцией печени, соответственно.

#### ***Сравнение фармакокинетических/фармакодинамических процессов для внутривенного введения однократной дозы Моксифлоксацина – Келун-Казфарм в 400 мг***

У больных, требующих госпитализации, показатели AUC/MIC<sub>90</sub> (площадь под кривой соотношения концентрация-время к минимальной ингибирующей

концентрации) более высокие, чем 125, а  $C_{max}/MIC_{90}$  в 8-10, предсказуемы для клинического лечения (Schentag). У амбулаторных больных эти показатели в целом ниже:  $AUC/MIC_{90}$  выше 30-40 (Dudley и Ambrose).

В таблице представлены соответствующие фармакокинетические /фармакодинамические показатели для внутривенного введения Моксифлоксацин – Келун-Казфарм, раствор для инфузий 400 мг, вычисленные по данным для однократной дозы:

Способ введения	Внутривенное введение	
	АУС [h]	$C_{max}/MIC_{90}^{a)}$
Параметр (среднее значение)		
$MIC_{90}$ 0,125 мг/л	313	32,5
$MIC_{90}$ 0,25 мг/л	156	16,2
$MIC_{90}$ 0,5 мг/л	78	8,1

<sup>a)</sup> 1 час инфузии

### **Фармакодинамика**

#### *Механизм действия*

Моксифлоксацин – 8-метокси-фторхинолоновый антибиотик с широким спектром активности и бактериального действия. Моксифлоксацин имеет активность «ин витро» против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных организмов, анаэробных организмов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных форм, например *Chlamidiaspp.*, *Mycoplasmaspp.* и *Legionellaspp.*

Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV – важных ферментов, контролирующих топологию ДНК (отвечающих за репликацию, репарацию и транскрипцию ДНК микробной клетки).

Бактерицидное действие моксифлоксацина зависит от его концентрации. Минимальные бактерицидные концентрации препарата в целом близки к минимальным ингибирующим концентрациям.

Моксифлоксацин оказывает бактерицидное действие на бактерии, резистентные к  $\beta$ -лактамам и макролидам.

#### *Резистентность*

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам не нарушают антибактериальную активность препарата. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и Моксифлоксацином не отмечается. Плазмидоопосредованная резистентность до сих пор не наблюдалась.

Установлено, что С8-метокси-группа в структуре препарата повышает активность против грамположительных микроорганизмов и способствует снижению развития мутантов селекции резистентных грамположительных бактерий по сравнению с С8-Н-группой. Наличие азабициклоструктуры в положении С7 в структуре предотвращает активный эффлюкс (т.е. активный выброс фторхинолона из клетки), механизм, лежащий в основе развития устойчивости микроорганизмов к фторхинолонам.

Резистентность к Моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций. Общая частота развития устойчивости очень незначительна ( $10^{-7}$  –  $10^{-10}$ ). Многократное воздействие препарата 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.

#### **Данные о восприимчивости in vitro**

##### **Восприимчивые микроорганизмы:**

*Аэробные грамположительные бактерии:*

- *Staphylococcus aureus* (восприимчивые к метициллину штаммы)\*<sup>+</sup>
- коагулаза - отрицательные стафилококки (*S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. simulans*) восприимчивые к метициллину штаммы
- *Streptococcus agalactiae*
- Группа *Streptococcus milleri*\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. intermedius*\*)
- *Streptococcus pneumoniae*\* (включая мультирезистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP), включая штаммы, известные как PRSP (пенициллин-резистентный *St. pneumoniae*) и штаммы, резистентные к следующим двум и более антибиотикам: пенициллин (MIC  $\geq$  2 мкг/мл), второе поколение цефалоспоринов (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол)
- *Streptococcus pyogenes*\* (группа A)
- Группа *Streptococcus viridans* (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*, *S. constellatus*)

*Аэробные грамотрицательные бактерии:*

- *Acinetobacter baumannii*
- *Haemophilus influenzae*\* (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие  $\beta$ -лактамазы)
- *Haemophilus parainfluenzae*\*
- *Legionella pneumophila*
- *Moraxella catarrhalis*\* (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие  $\beta$ -лактамазы)

*Анаэробные бактерии:*

- *Prevotella* spp

*Атипичные:*

- *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*\*
- *Coxiella burnetii*
- *Mycoplasma pneumoniae*\*

##### **Промежуточные микроорганизмы:**

*Аэробные грамположительные бактерии:*

- *Enterococcus faecalis*\* (только восприимчивые к ванкомицину и гентамицину штаммы)

- *Enterococcus faecium*\*

*Аэробные грамотрицательные бактерии:*

- *Enterobacter cloacae* \*

- *Escherichia coli* \*#

- *Klebsiella oxytoca*\*

- *Klebsiella pneumoniae* \*#

- *Proteus mirabilis* \*

*Анаэробы бактерии:*

- *Bacteroides* sp (*B. fragilis*\*, *B. distasoni*\*, *B. thetaiotaomicron*\*, *B. ovatus*\*, *B. uniformis*\*, *B. vulgaris*\*)

### **Резистентные**

*Аэробные грамотрицательные бактерии:*

- *Pseudomonas aeruginosa*

\* Активность была удовлетворительно продемонстрирована в клинических исследованиях.

+ Устойчивые к метициллину *S. aureus* имеют высокую вероятность устойчивости к фторхинолонам. Уровень устойчивости к моксифлоксацину > 50% был зарегистрирован для метициллинрезистентного *S. aureus* .

# ESBL-продуцирующие штаммы обычно также устойчивы к фторхинолонам.

### **Показания к применению**

Моксифлоксацин – Келун - Казфарм, раствор для инфузий показан для лечения следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- внебольничная пневмония, включая вызванную мультирезистентными штаммами\*

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфицированную «диабетическую стопу»

- осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, такие как абсцессы.

\* Мультирезистентный *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP) включает изоляты, известные как PRSP (пенициллин-резистентный *S. pneumoniae*) и штаммы, резистентные к следующим двум и более антибиотикам: пенициллин (MIC  $\geq 2$  мкг/мл), второе поколение цефалоспоринов (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

*Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.*

### **Способ применения и дозы**

*Взрослые*

Рекомендуемый режим дозирования Моксифлоксацина для перечисленных выше показаний составляет 400 мг 1 раз в день (250 мл раствора для инфузий) и не должна быть превышена.

#### *Длительность терапии*

Продолжительность лечения определяется тяжестью показаний или клиническим эффектом.

На начальных этапах лечения может применяться раствор Моксифлоксацина для инфузий, а затем для продолжения терапии при наличии клинических показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках.

Существуют следующие общие рекомендации для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей:

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

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

*Осложненные внутрибрюшные инфекции* - общая продолжительность лечения ступенчатой терапии (внутривенная с последующей пероральной терапией) составляет 5-14 дней.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

#### ***Дополнительная информация по особым категориям пациентов***

##### *Дети и подростки*

Эффективность и безопасность Моксифлоксацина у детей и подростков младше 18 лет не установлена.

##### *Пациенты пожилого возраста*

Изменения режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

##### *Этнические различия*

Изменения режима дозирования в этнических группах не требуется

##### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Пациентам с нарушениями функции печени, изменения режима дозирования не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью (включая клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин/1,73 кв.м), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.

#### ***Инструкция по использованию***

Препарат вводится внутривенно в виде инфузии длительностью не менее 60 минут.

Раствор Моксифлоксацина можно вводить напрямую или через Т-образный катетер с совместимыми растворами для инфузий.

Смесь раствора Моксифлоксацин с приведенными ниже инфузионными растворами остается стабильной в течение 24 часов при комнатной

температуре, в связи с чем их можно рассматривать как совместимые с Моксифлоксацином растворы для инфузий.

- Вода для инъекций
- Натрия хлорид 0,9 %
- Натрия хлорид 1 молярный
- Глюкоза 5%
- Глюкоза 10%
- Глюкоза 40%
- Ксилит 20%
- Раствор Рингера
- Раствор Рингера лактата

Если раствор Моксифлоксацина назначается вместе с другим препаратом, каждый препарат следует вводить отдельно. Поскольку раствор нельзя замораживать или охлаждать, его нельзя хранить в холодильнике. При охлаждении может происходить выпадение осадка, который растворяется при комнатной температуре. Раствор должен храниться в оригинальной упаковке.

Следует вводить только прозрачный раствор.

### **Побочные действия**

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq$  от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от  $1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

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

*Часто* ( $\geq 1/100$  и  $1/10 <$  10 %)

- кандидозные суперинфекции
- головокружение, головная боль
- удлинение интервала QT на ЭКГ у больных с гипокалиемией
- тошнота, рвота, боли в животе, диарея
- повышение уровня трансаминаз в крови
- реакции на месте инъекции и инфузии

*Нечасто* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  %)

- анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, удлинение протромбинового времени и увеличение показателя международного нормализованного отношения
- аллергические реакции, крапивница, зуд, сыпь, эозинофилия
- гиперлипидемия
- чувство тревоги, повышение психомоторной активности, агитация
- парестезии/дизестезии
- расстройства вкуса, в том числе агевзия (утрата вкусовой чувствительности) в очень редких случаях



- спутанность сознания, дезориентация, нарушения сна, головокружение, тремор, сомноленция
- нарушения зрения, особенно в сочетании с реакциями со стороны ЦНС
- удлинение интервала QT на ЭКГ у пациентов, сердцебиение, тахикардия, вазодилатация
- одышка, в том числе астматическое состояние
- снижение аппетита, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита)
- повышение уровня амилазы, билирубина, нарушения функции печени, в том числе повышение уровня лактатдегидрогеназы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы
- артралгии, миалгии
- дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости)
- общее недомогание, боли неспецифического характера, потливость
- тромбозы на месте инфузии

*Редко* ( $\geq 1/10\ 000$  и  $<1/1\ 000$ )

- изменение концентрации тромбоцитов
- анафилактические/ анафилактоидные реакции, аллергические/ангионевротические отеки, в том числе отек гортани (потенциально угрожающий жизни)
- гипергликемия, гиперурикемия
- эмоциональная лабильность, депрессия (в очень редких случаях потенциально проявляющаяся в поведении с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или попытки), галлюцинации
- гипостезия, нарушение обоняния, включая anosmia
- патологические сновидения, нарушение координации (включая нарушения походки главным образом вследствие головокружения или вертиго (ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов в очень редких случаях), судорожные припадки с различными клиническими проявлениями (в том числе генерализованные), нарушения внимания, расстройства речи, амнезия
- периферическая невропатия и полинейропатия
- шум в ушах, нарушения слуха, в том числе глухота (как правило обратимая)
- обмороки, гипотензия, гипертензия, желудочковые тахикардии
- дисфагия, стоматиты, псевдомембранозный колит (ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями в очень редких случаях), желтуха, гепатит (преимущественно холестатический)
- тендонит, повышение мышечного тонуса и мышечные судороги, слабость в мышцах
- нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек)
- отеки

*Очень редко* ( $<1/10\ 000$ )

- повышение концентрации протромбина и уменьшение показателя международного нормализованного отношения или изменение концентрации протромбина и показателя международного нормализованного отношения.
- анафилактический/анафилактоидный шок (в том числе потенциально угрожающий жизни)
- деперсонализация, психотические реакции, потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению
- гиперестезия
- транзиторное нарушение зрения, особенно в сочетании с реакциями со стороны ЦНС
- неспецифические аритмии (включая экстрасистолию), полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», остановка сердца, преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда
- молниеносный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом
- буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни)
- разрывы сухожилий, артриты, расстройства походки вследствие мышечных, сухожильных или суставных повреждений, обострение симптомов миастении Гравис

*Следующие нежелательные явления наблюдались в подгруппе больных находившихся на ступенчатой терапии Моксифлоксацин раствор/ Моксифлоксацин таблетки:*

*Часто*

- повышение уровня гамма-глутамил трансферазы

*Нечасто*

- желудочковые тахиаритмии, артериальная гипотензия, отеки, вызванный антибиотиками псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судорожные припадки с различными клиническими проявлениями (в том числе генерализованные), галлюцинации, нарушение функции почек и почечная недостаточность (в результате дегидратации, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек).

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к моксифлоксацину или другим хиноло-нам, а также к любому из компонентов препарата
- врожденное или документированное приобретенное удлинение интервала QT
- клинически значимая брадикардия
- клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
- предыдущая история симптоматических аритмий
- беременность и период лактации

- детский и подростковый возраст до 18 лет
- пациенты с анамнезом разрыва сухожилий/расстройств, связанных с лечением хинолоном
- нарушение электролитного обмена, особенно при не исправленной гипокалиемии
- лечения инфекций, которые не являются тяжелыми и могут пройти без антибактериальной терапии (например, инфекции ротоглотки);
- лечения небактериальных инфекций, например, небактериального (хронического) простатита;
- предотвращения диареи путешественника или повторных инфекций нижних мочевых путей (инфекции, которые не распространяются за пределы мочевого пузыря);
- лечения умеренных бактериальных инфекций, если другие обычно рекомендуемые антибактериальные лекарства, не могут быть использованы. Фторхинолоновые антибиотики следует использовать с особой осторожностью, особенно у пожилых людей, пациентов с заболеваниями почек; пациентов, получающих терапию системными кортикостероидами; пациентов после трансплантации органов.
- из-за ограниченных клинических данных моксифлоксацин также противопоказан пациентам с нарушениями функции печени (Child Pugh C), а у пациентов с трансаминазой увеличение > в 5 раз ULN.

### **Лекарственные взаимодействия**

Противопоказано одновременное применение моксифлоксацина с любым из следующих лекарственных препаратов:

- антиаритмический класс IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотические средства (например, фенотиазины, пимозид, сертиндол, галоперидол, султоприд)
- трициклические антидепрессанты
- некоторые противомикробные средства (саквинавир, спарфлоксацин, эритромицин IV, пентамидин, противомаларийные средства, в частности галофантрин)
- некоторые антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин)
- другие (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил).

Не требуется коррекция дозировки при совместном применении с ранитидином, кальций - содержащими добавками, теофиллином, пероральными контрацептивными средствами, глибенкламидом, итраконазолом, дигоксином, морфином, пробеницидом (подтверждено отсутствие клинически значимого взаимодействия с Моксифлоксацином).

Изменение значения МНО (международного нормализованного отношения)

У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в том числе с Моксифлоксацином, отмечаются случаи повышения антикоагуляционной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. У пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу пероральных противосвертывающих препаратов.

#### Дигоксин

Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При назначении повторных доз препарата у здоровых лиц максимальная концентрация дигоксина увеличивалась приблизительно на 30 %, при этом соотношение площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) и минимальная концентрация дигоксина не изменяются.

#### Активированный уголь

При внутривенном введении с одновременным пероральным приемом активированного угля системная биодоступность препарата незначительно снижается (приблизительно на 20 %) вследствие адсорбции препарата в просвете желудочно-кишечного тракта в процессе энтерогепатической рециркуляции.

#### Пищевые и молочные продукты

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

#### Несовместимость

С раствором Моксифлоксацина несовместимы следующие растворы:

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

### **Особые указания**

#### Гиперчувствительность / аллергические реакции

В некоторых случаях уже после первого применения препарата может развиваться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем необходимо немедленно информировать врача.

Очень редко анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока, в некоторых случаях после первого применения препарата. В этих случаях Моксифлоксацин следует отменить и провести необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

#### Тяжелые заболевания печени

При применении Моксифлоксацина сообщалось о случаях развития молниеносного гепатита, потенциально приводящего к жизнеугрожающей печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом. При

появлении признаков печеночной недостаточности, перед тем как продолжить лечение пациентам следует незамедлительно обратиться к врачу.

#### Серьезные буллезные кожные реакции

Сообщалось о случаях развития буллезных кожных реакций, например, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (потенциально опасного для жизни). При появлении реакций со стороны кожи и/или слизистых оболочек также следует незамедлительно проконсультироваться с врачом перед тем, как продолжить лечение.

#### Пациенты, предрасположенные к судорогам

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорожного припадка. *Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и с состояниями, подозрительными в отношении вовлечения ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорожных припадков или снижающими порог судорожной активности.*

#### Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции на лекарства

Очень редкие случаи длительных (продолжающиеся несколько месяцев или лет), потенциально необратимых серьезных побочных реакции, влияющие на различные, иногда множественные системы организма (опорно-двигательный аппарат, нервный, психиатрический и чувство) были зарегистрированы у пациентов, получающие хинолоны и фторхинолоны, независимо от их возраста и ранее существовавшие факторы риска. Моксифлоксацин следует немедленно прекратить при первых признаках или симптомах любой серьезной побочной реакции, и пациентам следует рекомендовать обратиться к своему врачу за консультацией.

#### Периферическая невропатия

При применении хинолонов, в том числе Моксифлоксацина сообщалось о случаях развития сенсорной и сенсомоторной полинейропатии, приводящих к парестезии, гипоэстезии, дисэстезии или слабости. При развитии симптомов невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость у пациентов, находящихся на лечении Моксифлоксацином следует незамедлительно проконсультироваться с врачом перед тем, как продолжить лечение.

#### Психические реакции

Психические реакции могут появиться даже после первого применения препаратов фторхинолонового ряда, включая Моксифлоксацин.

В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессировали до развития суицидальных мыслей или поведения с тенденцией к самоповреждению.

Если у пациента развиваются указанные реакции необходимо прекратить лечение Моксифлоксацином и принять соответствующие меры. Рекомендовано соблюдать осторожность при использовании препарата у психотических пациентов или у пациентов, у которых в анамнезе имеется психиатрическое заболевание.

### Антибиотик-ассоциированная диарея включая колит

Поскольку применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая Моксифлоксацин, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита, ассоциированного с приемом антибиотиков, этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения препаратом наблюдается тяжелая диарея. В этом случае должна быть назначена соответствующая терапия немедленно. Пациентам, у которых наблюдается тяжелая диарея, противопоказаны препараты, ингибирующие перистальтику кишечника.

### Пациенты с миастенией

Моксифлоксацин следует использовать с осторожностью у больных с миастенией, поскольку препарат может обострять симптомы данного заболевания.

### Тендинит и разрыв сухожилия

На фоне терапии фторхинолонами, в том числе Моксифлоксацином, особенно у пожилых и пациентов, получающих глюкокортикостероиды, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия; имелись отдельные случаи развития в течение нескольких месяцев после завершения терапии. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения прием препарата следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

### Аневризма и расслоение аорты

У пациентов с аневризмой в анамнезе, либо имеющих аневризму и/или расслоение аорты, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к развитию аневризмы и расслоения аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз), фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии.

В случае появления внезапных болей живота, груди или спины пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты после применения фторхинолонов, особенно у пожилых пациентов.

### Пациенты с почечной недостаточностью

Пожилым пациентам с почечными нарушениями следует с осторожностью применять моксифлоксацин, если они не могут поддерживать адекватное потребление жидкости, поскольку обезвоживание может увеличить риск почечной недостаточности.

### Нарушения зрения

Если зрение ухудшается или возникает какое-либо воздействие на глаза, следует немедленно обратиться к врачу.

### Дисгликемия

Как и в случае всех фторхинолонов, с моксифлоксацином сообщалось о нарушениях уровня глюкозы в крови, включая гипогликемию и

гипергликемию. У пациентов, получавших моксифлоксацин, дисгликемия возникала преимущественно у пожилых пациентов с диабетом, получавших сопутствующее лечение пероральным гипогликемическим средством (например, сульфонилмочевиной) или с инсулином. Случаи гипогликемической комы не поступало. У больных сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

#### Пациенты с реакцией светочувствительности

При применении хинолонов отмечаются реакции фоточувствительности. Однако исследования показали, что моксифлоксацин имеет меньший риск вызвать фоточувствительность. Тем не менее, пациенты, получающие препарат, должны избегать прямых солнечных лучей и ультрафиолетового облучения.

#### Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с семейным анамнезом или фактическим дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы склонны к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами. Таким образом, моксифлоксацин следует использовать с осторожностью у этих пациентов.

#### Периартериальное воспаление тканей

Раствор моксифлоксацина для инфузий предназначен только для внутривенного введения. Следует избегать внутриартериального введения, так как доклинические исследования показали воспаление периартериальной ткани после инфузии этим путем.

#### Пациенты с положением особого научного интереса.

Клиническая эффективность моксифлоксацина в лечении тяжелых ожоговых инфекций, фасциита и диабетической стопы при остеомиелите не установлена

#### Пациенты, соблюдающие натриевую диету

Для пациентов, соблюдающих диету с пониженным содержанием натрия (при застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности, нефротическом синдроме и т.п.) следует принимать во внимание дополнительный прием натрия с раствором для инфузий.

#### Вмешательство в биологические тесты

Изучение активности моксифлоксацина «ин витро» показало, что возможно взаимодействие с культурой *Mycobacterium* благодаря супрессии микобактериального роста, что может привести к ложноотрицательному результату в образцах, полученных у пациентов, получающих Моксифлоксацин.

#### Инфекции вызванные метициллин-резистентным \золотистым стафилококком

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекции, вызванной метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSC). В случае подозрения или подтверждения указанной инфекции, следует начать с применения соответствующего антибактериального препарата.

#### Удлинение интервала QTc и потенциально связанных с QTc-продлонгацией

При применении Моксифлоксацина у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Учитывая, что женщины имеют тенденцию к удлинению интервала QT в сравнении с мужчинами, они могут быть более чувствительны к препаратам, способствующим удлинению интервала QT. Пожилые пациенты могут быть также более чувствительны к таким препаратам.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу и скорость инфузии (400 мг за 60 минут). Однако у пациентов с пневмонией не было выявлено корреляции между концентрацией препарата в плазме крови и удлинением интервала QT. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». При приеме препарата не отмечалось кардиоваскулярных осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT. Однако, у пациентов с определенными состояниями, предрасполагающими к аритмиям, при применении Моксифлоксацина может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий.

В связи с этим следует избегать назначения препарата у следующих пациентов, поскольку опыт применения Моксифлоксацина у этих пациентов ограничен:

- с удлинением интервала QT
- с нелеченной гипокалиемией
- которые получают антиаритмические препараты класса IA (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол),

Моксифлоксацин следует назначать с осторожностью, поскольку аддитивный эффект моксифлоксацина не может быть исключен при следующих состояниях:

- у пациентов, получающих сопутствующее лечение препаратами, удлиняющих интервал QT (цизаприд, эритромицин, антипсихотические препараты, трициклические антидепрессанты)
- у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда
- у пациентов с циррозом печени, поскольку наличие удлинения интервала QT у них не может быть исключено
- у женщин или пожилых пациентов, которые могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT.

Пациенты с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза

Для пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с tuboовариальными или тазовыми абсцессами), для которых показано внутривенное лечение, прием Моксифлоксацина в таблетках по 400 мг не рекомендуется.

Учитывая широкую распространенность и возрастание частоты фторхинолонрезистентных форм инфекции *Neisseriagonorrhoeae*,



рекомендуется назначать монотерапию Моксифлоксацином у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза после исключения резистентности *N. Gonorrhoeae* к фторхинолонам.

Если резистентность инфекции *Neisseria gonorrhoeae* к фторхинолонам не может быть исключена, дополнительно к терапии Моксифлоксацина следует рассмотреть вопрос назначения соответствующего антибиотика, который действует против *N. gonorrhoeae* (например, цефалоспорины).

#### *Беременность и период лактации*

Безопасность Моксифлоксацина при беременности не установлена. Обратимое повреждение суставов описано у детей, получавших некоторые хинолоновые антибиотики, однако не сообщалось об аналогичном эффекте, вызванном воздействием на плод. Потенциальный риск для людей неизвестен.

Следовательно, применение Моксифлоксацина в период беременности противопоказано.

Данные о применении Моксифлоксацина у женщин в период лактации и кормления отсутствуют. Поэтому применение Моксифлоксацина у кормящих женщин противопоказано.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.*

Фторхинолоны, включая Моксифлоксацин, могут приводить к нарушению способности управлять автомобилем или управлять механизмами вследствие реакций со стороны ЦНС.

### **Передозировка**

*Симптомы* - однократные дозы до 1200 мг и многократные дозы по 600 мг в течение 10 дней назначались здоровым людям и не сопровождались какими-либо побочными эффектами.

*Лечение* - в случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию с ЭКГ-мониторингом.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 250 мл препарата разливают во флаконы из полипропилена с градуировкой 200, 250, с петлей - держателем, укупоренные полипропиленовыми крышками с резиновой подкладкой и снабженные колпачком с отрывным кольцом для вскрытия, наваренным на флакон.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

По 40 флаконов вместе с инструкциями по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку (групповая).

### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

2 года. Не применять по истечении срока годности!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель/упаковщик**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек.

**Держатель регистрационного удостоверения:**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: [kelun-reg@mail.ru](mailto:kelun-reg@mail.ru)