ЛП-№(001617)-(РГ-RU) от 28.12.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мофлаксия, 1,6 мг/мл, раствор для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: моксифлоксацин.

Каждый мл раствора содержит 1,6 мг моксифлоксацина (в виде гидрохлорида).

Каждый флакон объемом 250 мл содержит 400 мг моксифлоксацина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 1 мл раствора содержит 0,14 ммоль (3,2 мг) натрия; 250 мл раствора содержит 35,3 ммоль (812 мг) натрия (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный раствор желто-зеленого цвета.

Осмоляльность: 250 – 300 мОсм/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Мофлаксия показан к применению у взрослых.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами:

- внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам*;
- осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу);
- осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы.

**Streptococcus pneumoniae* с множественной резистентностью к антибиотикам включают штаммы, резистентные к пенициллину, и штаммы, резистентные к двум или более антибиотикам из таких групп, как пенициллины (при минимальной ингибирующей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

концентрации (МИК) ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: 400 мг (250 мл раствора для инфузий) 1 раз в день при инфекциях, указанных выше. Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом. На начальных этапах лечения может применяться препарат Мофлаксия, раствор для инфузий, а затем при наличии показаний препарат может быть назначен для приема внутрь в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

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

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

По данным клинических исследований продолжительность лечения препаратом Мофлаксия, раствор для инфузий, может достигать 21 дня.

В случае пропуска дозы препарата, ее следует принять, как только пациент вспомнит об этом в тот же день. Не следует принимать двойные дозы для компенсации пропущенной.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (в том числе при почечной недостаточности тяжелой степени со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением активности трансаминаз более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью) изменения режима дозирования не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Этническая принадлежность

Изменения режима дозирования у пациентов различных этнических групп не требуется.

Дети

Препарат Мофлаксия противопоказан для применения у детей и подростков до 18 лет. Безопасность и эффективность применения моксифлоксацина у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат вводится в/в в виде инфузии длительностью не менее 60 минут (см. раздел 4.4.). Раствор для инфузий может быть введен как в неразбавленном виде, так и в сочетании с совместимыми с ним растворами (с использованием Т-образного переходника). Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим фторхинолонам и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Возраст до 18 лет.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда.
- Изменения электрофизиологических параметров сердца, выражающиеся в удлинении интервала QT: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорректированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой.
- Применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Нарушение 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- При заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) (в том числе подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности;
- у пациентов с психозами и/или с психическими заболеваниями в анамнезе;
- у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такими как острая ишемия миокарда и остановка сердца;
- у пациентов с миастенией *gravis*;
- у пациентов с циррозом печени;
- при одновременном применении с препаратами, снижающими содержание калия в плазме крови;
- у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические препараты (например, препараты сульфонилмочевины) или инсулин (возрастает риск развития гипогликемии);
- у пациентов пожилого возраста, у пациентов после трансплантации, а также при сопутствующем применении глюкокортикостероидов (повышенный риск развития тендинитов и разрыва сухожилий);
- у пациентов с аневризмой аорты, с врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты, с заболеванием клапана сердца или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию аневризмы аорты или расслоения аорты, или регургитации/недостаточности клапана сердца (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена, инфекционный эндокардит);
- у пациентов с генетической предрасположенностью или фактическим наличием дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Особые указания

Гиперчувствительность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Тяжелые кожные нежелательные реакции

На фоне лечения моксифлоксацином наблюдались тяжелые кожные нежелательные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), которые могут быть опасными для жизни или летальными (см. раздел 4.8.). При назначении препарата пациентам следует сообщить о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и тщательно мониторировать возможность развития данных реакций у пациента. В случае появления признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, моксифлоксацин следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативное лечение. При развитии у пациента тяжелой кожной реакции, например, токсического эпидермального некролиза, синдрома Стивенса-Джонсона или ОГЭП на фоне применения моксифлоксацина, лечение этим препаратом не следует больше возобновлять ни при каких обстоятельствах.

Нарушения со стороны сердца

При применении препарата Мофлаксия у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT. Поскольку женщины, по сравнению с мужчинами, имеют более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пациенты пожилого возраста также более подвержены действию препаратов, оказывающих влияние на интервал QT. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации моксифлоксацина в плазме крови, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу и скорость инфузии (400 мг в течение 60 мин). Однако у пациентов с пневмонией корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме крови и удлинением интервала QT отмечено не было. Ни у одного из 9000 пациентов, получавших моксифлоксацин, не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT. При применении препарата Мофлаксия может увеличиваться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

риск развития желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями.

В связи с этим препарат Мофлаксия противопоказан при:

- изменениях электрофизиологических параметров сердца, выражающихся в удлинении интервала QT: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT; электролитные нарушения, особенно некорректированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; при наличии в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;
- применении с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5.).

Препарат Мофлаксия следует применять с осторожностью:

- у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими как острая ишемия миокарда и остановка сердца;
- у пациентов с циррозом печени (так как у данной категории пациентов нельзя исключить риск развития удлинения интервала QT).

Если во время лечения моксифлоксацином возникают признаки нарушения ритма сердца, лечение следует прекратить и сделать электрокардиограмму (ЭКГ).

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность клапана сердца

По данным эпидемиологических исследований сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, а также регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов. У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца (см. раздел 4.8.).

В связи с этим фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения «польза-риск» и рассмотрения других вариантов терапии у пациентов с аневризмой аорты или врожденным пороком клапана сердца в семейном анамнезе, или у пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением аорты, или заболеванием клапана сердца, или при наличии других факторов риска или состояний, предрасполагающих к развитию:

- как аневризмы и расслоения аорты, так и регургитации/недостаточности клапана сердца (например, заболевания соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит);

  или дополнительно:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- аневризмы и расслоения аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, подтвержденный атеросклероз, синдром Шегрена);
- регургитации/недостаточности клапана сердца (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, а также их разрыва может быть повышен у пациентов, одновременно получающих системные глюкокортикостероиды.

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

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, впервые возникшего ощущения учащенного сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

Нарушения со стороны функции печени

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к развитию печеночной недостаточности (включая летальные случаи) (см. раздел 4.8.). Пациента следует информировать о том, что в случае возникновения и быстром развитии признаков и симптомов фульминантного гепатита, таких как быстро развивающаяся астения, ассоциированная с желтухой, потемнение мочи, повышенная кровоточивость или печеночная энцефалопатия, необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение препаратом Мофлаксия. В случае возникновения признаков нарушения функции печени следует провести функциональные печеночные пробы/исследования функции печени.

Судороги

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Препарат Мофлаксия следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и с нарушениями со стороны ЦНС (например, пониженный порог судорожной активности, судороги в анамнезе, снижение мозгового кровообращения, повреждение головного мозга или инсульт), предрасполагающими к возникновению судорог или снижающими порог судорожной активности.

В случае развития судорог следует прекратить терапию моксифлоксацином и принять соответствующие меры.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая препарат Мофлаксия, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения препаратом Мофлаксия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

развилась тяжелая диарея. В случае подозрения или подтверждения псевдомембранозного колита следует прекратить терапию моксифлоксацином и провести соответствующие терапевтические мероприятия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

Нарушение функции почек

Пациенты пожилого возраста с заболеваниями почек должны соблюдать осторожность при приеме моксифлоксацина, если они не имеют возможности потреблять необходимое количество жидкости, поскольку обезвоживание может повысить риск развития почечной недостаточности.

Нарушение зрения

При снижении остроты зрения или возникновении других симптомов, связанных со зрением, следует немедленно обратиться за консультацией к офтальмологу (см. раздел 4.8.).

Пациенты с миастенией gravis

Препарат Мофлаксия следует применять с осторожностью у пациентов с миастенией *gravis* в связи с возможным обострением заболевания.

Тендинит и разрыв сухожилий

На фоне терапии фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия (преимущественно ахиллового), иногда двустороннего, уже в первые 48 часов лечения. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. Риск развития тендинопатии может быть повышен у пациентов пожилого возраста, во время сильной физической нагрузки, у пациентов, получающих лечение кортикостероидами, у пациентов с почечной недостаточностью или после трансплантации солидных органов. При первых симптомах тендинита (например, болезненный отек, воспаление) в месте повреждения применение препарата следует прекратить, разгрузить пораженную конечность, избегать лишней физической активности и обратиться к врачу.

Реакции фоточувствительности

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

Лечение инфекций, вызванных штаммами Staphylococcus aureus, резистентными к метициллину (MRSA)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Не рекомендуется применять моксифлоксацин для лечения инфекций, вызванных MRSA. В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами (см. раздел 5.1.).

Влияние на лабораторные показатели

Способность моксифлоксацина подавлять рост микобактерий может стать причиной взаимодействия в условиях *in vitro* моксифлоксацина с тестом на *Mycobacterium spp.*, приводящего к ложноотрицательным результатам при анализе образцов пациентов, которым в этот период проводится лечение препаратом Мофлаксия.

Периферическая нейропатия

У пациентов, которым проводилось лечение фторхинолонами, включая моксифлоксацин, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости. Пациентов, которым проводится лечение препаратом Мофлаксия, следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу перед продолжением лечения в случае возникновения симптомов нейропатии, включающих боль, жжение, покалывание, онемение или слабость (см. раздел 4.8.).

Психические расстройства

Реакции со стороны психики могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессируют до возникновения суицидальных мыслей и поведения с тенденцией к самоповреждению, включая суицидальные попытки (см. раздел 4.8.). В случае развития любых побочных эффектов со стороны ЦНС, включая нарушения психики, необходимо немедленно отменить препарат Мофлаксия и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Мофлаксия пациентами с психозами и/или с психическими заболеваниями в анамнезе.

Дисгликемия

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении моксифлоксацина отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии моксифлоксацином дисгликемия чаще возникала у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении моксифлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, лечащему врачу необходимо самостоятельно принять решение о прекращении/замене терапии. При проведении лечения моксифлоксацином у пациентов пожилого возраста больных сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с диагностированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или наличием его в семейном анамнезе склонны к развитию гемолитических реакций во время терапии хинолонами. Таким образом, данным пациентам следует применять моксифлоксацин с осторожностью.

Воспаление периартериальных тканей

Моксифлоксацин в виде раствора для инфузий предназначен только для в/в введения. Следует избегать периартериального введения, поскольку доклинические исследования продемонстрировали воспаление периартериальных тканей после выполнения подобного введения.

Специфические осложненные инфекции кожи и подкожной клетчатки

Не доказана клиническая эффективность моксифлоксацина в лечении тяжелых ожоговых инфекций, фасциита и синдрома диабетической стопы с остеомиелитом.

Длительные, лишающие трудоспособности и потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Сообщалось о случаях длительных (продолжающихся месяцы или годы), лишающих трудоспособности и потенциально необратимых серьезных побочных реакциях, затрагивающих различные (иногда и несколько) системы организма (опорно-двигательный аппарат, нервную систему, психическое состояние и органы чувств), у пациентов, принимающих хинолоны и фторхинолоны вне зависимости от их возраста и уже существующих факторов риска. При возникновении первых признаков или симптомов любых серьезных нежелательных реакций прием моксифлоксацина следует немедленно прекратить, и пациент должен обратиться за консультацией к лечащему врачу.

Дети

Так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у ребенка, применение моксифлоксацина у детей и подростков младше 18 лет противопоказано (см. раздел 4.3.).

Вспомогательные вещества

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Препарат Мофлаксия, раствор для инфузий, содержит 812 мг (35,3 ммоль) натрия на 250 мл раствора, что эквивалентно 40,6 % рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью пациентам, получающим препараты, которые снижают содержание калия в плазме крови (к примеру, «петлевые» и тиазидные диуретики, слабительные, кортикостероиды, амфотерицин В), или препараты, прием которых может вызывать клинически значимую брадикардию.

Препараты, удлиняющие интервал QT

Следует учитывать возможный аддитивный эффект удлинения интервала QT моксифлоксацина и других препаратов, которые влияют на удлинение интервала QT. Вследствие совместного применения моксифлоксацина и препаратов, влияющих на удлинение интервала QT, увеличивается риск развития желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию (*torsade de pointes*).

Противопоказано совместное применение моксифлоксацина со следующими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT:

- антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид и др.);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид и др.);
- нейролептики (фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд и др.);
- трициклические антидепрессанты;
- антимикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин (в/в), пентамидин, противомалярийные препараты, особенно галофантрин);
- антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие препараты (цизаприд, винкамин (в/в), бепридил, дифеманил).

Варфарин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При сочетанном применении с варфарином протромбиновое время и другие параметры свертывания крови не изменяются.

Изменение значения международного нормализованного отношения (МНО)

У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в том числе с моксифлоксацином, отмечаются случаи повышения антикоагуляционной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействия между моксифлоксацином и варфарином не выявлено, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Дигоксин

Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При применении повторных доз моксифлоксацина максимальная концентрация (C_{max}) дигоксина в плазме крови увеличивалась приблизительно на 30 %, при этом значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и минимальная концентрация дигоксина в плазме крови не изменялись.

Активированный уголь

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения моксифлоксацина во время беременности не установлена, и его применение противопоказано. В доклинических исследованиях была показана репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Лактация

Как и другие фторхинолоны, моксифлоксацин вызывает повреждения хрящей крупных суставов у недоношенных животных. В доклинических исследованиях установлено, что небольшое количество моксифлоксацина выделяется в грудное молоко. Данные о его применении у женщин в период грудного вскармливания отсутствуют. Поэтому назначение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния моксифлоксацина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. Тем не менее, прием пациентами антибиотиков фторхинолонового ряда, включая моксифлоксацин, может приводить к снижению способности к управлению транспортными средствами или механизмами в связи с реакциями ЦНС (к примеру, головокружение), преходящей потерей зрения или кратковременной потерей сознания (обморок) (см. раздел 4.8.). Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития подобных реакций при применении моксифлоксацина до того, как приступать к управлению транспортными средствами, механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении моксифлоксацина 400 мг (внутрь, при ступенчатой терапии (в/в введение моксифлоксацина с последующим его приемом внутрь) и только в/в), получены из клинических исследований и пострегистрационных сообщений (выделены курсивом). Неблагоприятные реакции, перечисленные в группе «часто» встречались с частотой ниже 3 %, за исключением тошноты и диареи.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

В каждой группе нежелательные лекарственные реакции перечислены в порядке уменьшения серьезности.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Системы органов	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии	Суперинфекции, вызванны	-	-	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	е резистентными бактериями или грибами, к примеру, кандидоз полости рта или вагинальный кандидоз				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	Анемия Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения Тромбоцитоз Удлинение протромбинового времени/ увеличение МНО	Изменение концентрации тромбопластина в плазме крови	Повышение концентрации протромбина/уменьшение МНО *Агранулоцитоз* *Панцитопения*	-
Нарушения со стороны иммунной системы	-	Аллергические реакции Кожный зуд Кожная сыпь Крапивница Эозинофилия	Анафилактические/ анафилактоидные реакции Ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни)	Анафилактический/ анафилактоидный шок (в том числе потенциально угрожающий жизни)	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Эндокринные нарушения	-	-	-	*Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона*	-
Нарушения метаболизма и питания	-	Гиперлипидемия	Гипергликемия Гиперурикемия	Гипогликемия Гипогликемическая кома Тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пациентов пожилого возраста, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин	-
Психические нарушения*	-	Тревожность Психомоторная гиперактивность/ ажитация	Эмоциональная лабильность Депрессия (*в очень редких*	Деперсонализация Психотические реакции	Нервозность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

			случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки) Галлюцинации Нарушение памяти Делирий	(*потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, такому как суицидальные мысли или суицидальные попытки*)	
Нарушения со стороны нервной системы*	Головная боль Головокружение	Парестезия/ дизестезия Нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию) Спутанность сознания и дезориентация Нарушения сна Тремор Вертиго Сонливость	Гипестезия Нарушения обоняния (включая аносмию) Атипичные сновидения Нарушение координации (включая нарушение походки вследствие головокружения или вертиго, *в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пациентов*	Гиперестезия	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

			пожилого возраста) Судороги с различными клиническими проявлениями (в том числе *«grand mal»* припадки) Нарушения внимания Нарушения речи Амнезия Периферическая нейропатия и полинейропатия		
Нарушения со стороны органа зрения*	-	Нарушения зрения, включая диплопию и нечеткость зрительного восприятия (особенно при реакциях со стороны ЦНС)	-	Преходящая потеря зрения (особенно на фоне реакций со стороны ЦНС) *Увеит и острая двусторонняя трансиллюминация радужной оболочки*	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*	-	-	Шум в ушах Ухудшение слуха, включая глухоту	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

			(обычно обратимое)		
Нарушения со стороны сердца**	Удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией	Удлинение интервала QT Ощущение сердцебиения Тахикардия Фибрилляция предсердий Стенокардия	Желудочковые тахиаритмии	Неспецифические аритмии *Полиморфная желудочковая тахикардия (torsade de pointes)* *Остановка сердца (преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда)*	-
Нарушения со стороны сосудов**	-	Вазодилятация	Обморок Повышение артериального давления	Васкулит	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

			Снижение артериального давления		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	-	Одышка (включая астматические состояния)	-	-	-
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Рвота Боли в области эпигастрия и боли в животе Диарея	Сниженный аппетит и сниженное потребление пищи Запор Диспепсия Метеоризм Гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита) Повышение активности амилазы в плазме крови	Дисфагия Стоматит Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями)	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансами	Нарушения функции печени (включая повышение активности лактатдегидрог	Желтуха Гепатит (преимущественно холестатический)	*Фульминантный гепатит, потенциально приводящий к*	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	наз в плазме крови	еназы в плазме крови) Повышение концентрации билирубина в плазме крови Повышение активности гамма-глутамилтранс феразы в плазме крови Повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови		*жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая летальные исходы)*	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Сухость кожи	-	*Буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни)*	*ОГЭП*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и	-	Артралгия Миалгия	Тендинит Повышение мышечного тонуса и судороги	*Разрывы сухожилий* Артрит	*Рабдомиолиз*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

соединительной ткани*			Мышечная слабость	*Нарушения походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы* *Усиление симптомов миастении gravis* Ригидность мышц	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	*Дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости)*	Нарушение функции почек (включая повышение содержания азота мочевины в крови и креатинина) Почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пациентов пожилого возраста с ранее существовавшими нарушениями функции почек)	-	-
Общие нарушения и	Местные реакции в	Общее недомогание	Отек	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

реакции в месте введения*	месте введения	Боль без четкой причины Повышенное потоотделение Флебит/тромбофлебит в месте введения			

* В очень редких случаях при применении хинолонов и фторхинолонов, иногда независимо от исходно имеющихся факторов риска, были зарегистрированы длительно сохраняющиеся (до нескольких месяцев или лет), инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции на препарат, затрагивающие несколько, а иногда и множество, классов систем органов и органов чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, связанные с парестезиями, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение памяти, нарушения сна, а также нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) (см. раздел 4.4.).

** У пациентов, получавших фторхинолоны, были отмечены случаи развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе с летальным исходом), а также регургитации/недостаточности любого клапана сердца (см. раздел 4.4.).

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

часто – повышение активности гамма-глутамилтрансферазы в плазме крови;

нечасто – желудочковые тахиаритмии, артериальная гипотензия, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги с различными клиническими проявлениями (в том числе *«grand mal»* припадки), галлюцинации, нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пациентов пожилого возраста с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

После терапии другими фторхинолонами были отмечены следующие побочные эффекты, которые могут также возникать при лечении моксифлоксацином: повышенное внутричерепное давление (доброкачественная внутричерепная гипертензия, псевдоопухоль головного мозга), гипернатриемия, гиперкальциемия, гемолитическая анемия, реакции фоточувствительности.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

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

Сопутствующий прием активированного угля с дозой моксифлоксацина 400 мг, вводимого внутривенно, снизит биодоступность моксифлоксацина более чем на 20 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; производные хинолона; фторхинолоны

Код АТХ: J01MA14

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Моксифлоксацин – бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия, 8-метоксифторхинолон. Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Минимальные бактерицидные концентрации моксифлоксацина в целом сопоставимы с его МИК.

Механизмы резистентности

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспоринам, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина.

Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. До сих пор также не наблюдалось случаев плазмидной устойчивости. Общая частота развития устойчивости очень незначительна (10^{-7}-10^{-10}). Резистентность к моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций. Многократное воздействие моксифлоксацина на микроорганизмы в концентрациях ниже МИК сопровождается лишь незначительным увеличением МИК. Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к фторхинолонам. Тем не менее, некоторые устойчивые к другим фторхинолонам грамположительные и анаэробные микроорганизмы сохраняют чувствительность к моксифлоксацину.

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

Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий, таких как *Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Legionella spp.,* а также бактерий, резистентных к β-лактамным и макролидным антибиотикам.

Влияние на кишечную микрофлору человека

В двух исследованиях, проведенных с участием добровольцев, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после приема моксифлоксацина внутрь: снижение концентраций *Escherichia coli, Bacillus spp., Bacteroides vulgatus, Enterococcus spp., Klebsiella spp.,* а также анаэробов *Bifidobacterium spp., Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp*. Эти изменения были обратимыми в течение двух недель. Токсинов *Clostridium difficile* не обнаружено.

Тестирование чувствительности in vitro

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает следующие микроорганизмы:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Чувствительные	**Умеренно-чувствительные**	**Резистентные**
Грамположительные		
Gardnerella vaginalis	-	-
*Streptococcus pneumoniae** (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам), а также штаммы, устойчивые к двум или более антибиотикам, таким как пенициллин (МИК ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, сульфаметоксазол + триметоприм	-	-
Streptococcus pyogenes (группа А)*	-	-
Группа *Streptococcus milleri (S. anginosus*, S. constellatus* и S. intermedius*)*	-	-
Группа *Streptococcus viridans (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus, S. constellatus*)	-	-
Streptococcus agalactiae	-	-
Streptococcus dysgalactiae	-	-
Staphylococcus aureus (включая чувствительные к метициллину штаммы)*		*Staphylococcus aureus* (резистентные к метициллину/офлоксацину штаммы)+

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Коагулазонегативные стафилококки (*S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans*), чувствительные к метициллину штаммы	-	Коагулазонегативные стафилококки (*S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans*), резистентные к метициллину штаммы
-	*Enterococcus faecalis** (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)	-
-	*Enterococcus avium**	-
-	*Enterococcus faecium**	-
Грамотрицательные		
Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*	-	-
*Haemophilus parainfluenzae**	-	-
Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*	-	-
Bordetella pertussis	-	-
Legionella pneumophila	*Escherichia coli**	-
Acinetobacter baumanii	*Klebsiella pneumoniae**	-
-	*Klebsiella oxytoca*	-
-	*Citrobacter freundii**	-
-	*Enterobacter spp. (E. aerogenes, E. intermedius, E. sakazaki)*	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

-	*Enterobacter cloacae**	-
-	*Pantoea agglomerans*	-
-	-	*Pseudomonas aeruginosa*
-	*Pseudomonas fluorescens*	-
-	*Burkholderia cepacia*	-
-	*Stenotrophomonas maltophilia*	-
-	*Proteus mirabilis**	-
Proteus vulgaris	-	-
-	*Morganella morganii*	-
-	*Neisseria gonorrhoeae**	-
-	*Providencia spp. (P. rettgeri, P. stuartii)*	-
Анаэробы		
-	*Bacteroides spp. (B. fragilis*, B. distasonis*, B. thetaiotaomicron*, B. ovatus*, B. uniformis*, B. vulgaris*)*	-
Fusobacterium spp.	-	-
-	*Peptostreptococcus spp.**	-
Porphyromonas spp.	-	-
Prevotella spp.	-	-
Propionibacterium spp.	-	-
-	*Clostridium spp.**	-
Атипичные		
*Chlamydia pneumoniae**	-	-
*Chlamydia trachomatis**	-	-
*Mycoplasma pneumoniae**	-	-
Mycoplasma hominis	-	-
Mycoplasma genitalium	-	-
Coxiella burnetii	-	-

* Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

[+] Применение моксифлоксацина не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных штаммами MRSA. В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами.

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

Если у пациентов, проходящих лечение в стационаре, (AUC)/МИК$_{90}$ превышает 125, а C_{max}/МИК$_{90}$ находится в пределах 8-10, то это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значения этих суррогатных параметров обычно меньше: AUC/МИК$_{90}$ > 30-40.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

После многократных в/в инфузий моксифлоксацина в дозе 400 мг продолжительностью 1 час 1 раз в сутки максимальная равновесная концентрация (Css_{max}) и минимальная равновесная концентрация (Css_{min}) варьируют в пределах от 4,1 мг/л до 5,9 мг/л и от 0,43 мг/л до 0,84 мг/л соответственно. Средняя стабильная концентрация, равная 4,4 мг/л, достигается в конце инфузии.

Распределение

Моксифлоксацин быстро распределяется в тканях и органах и связывается с белками крови (главным образом с альбуминами) примерно на 45 %. Объем распределения составляет около 2 л/кг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме крови, создаются в легочной ткани (в том числе в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах), в околоносовых пазухах (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в полипах полости носа, 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.

Биотрансформация

Моксифлоксацин подвергается биотрансформации 2-й фазы и выводится из организма почками, а также через кишечник, как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты M1 и M2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходное соединение. По результатам доклинических исследований было доказано, что указанные метаболиты не имеют негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

Элиминация

Период полувыведения 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.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Возраст, пол и этническая принадлежность

При исследовании фармакокинетики моксифлоксацина у мужчин и женщин были выявлены различия в 33 % по показателям AUC и C_{max}. Всасывание моксифлоксацина не зависело от пола. Различия в показателях AUC и C_{max} были обусловлены скорее разницей в весе, чем полом и не являются клинически значимыми.

Не выявлено клинически значимых различий фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов различных этнических групп и разного возраста.

Почечная недостаточность

Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

поверхности тела) и у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

Печеночная недостаточность

Концентрация моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не имела существенных различий по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев или у пациентов с нормальной функцией печени (для применения у пациентов с циррозом печени см. раздел 4.4.).

Дети

Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия лактата раствор 60 %

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

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

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

После первого вскрытия

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению сразу после первого вскрытия.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном флаконе.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мл препарата во флаконе из бесцветного стекла (тип II), вместимостью 250 мл, укупоренном цветной пробкой из хлорбутила/бутила, покрытой прозрачной пленкой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Flurotec, с обкаткой алюминиевым колпачком с нанесенным на боковой стороне колпачка номером серии нерасфасованного препарата, и закрытым цветной пластмассовой крышкой с контролем первого вскрытия.

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

Для стационаров:

По 5 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в картонную коробку с перегородками и с защитой от несанкционированного вскрытия. На картонную коробку наклеивают этикетку.

По 10 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в транспортный короб с защитой от несанкционированного вскрытия. На транспортный короб наклеивают этикетки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора

Не используйте препарат при наличии в растворе видимых взвешенных частиц или при помутнении раствора.

Препарат Мофлаксия может вводиться в/в как в неразбавленном виде, так и в сочетании со следующими совместимыми с ним растворами (с использованием Т-образного переходника):

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

Если препарат Мофлаксия, раствор для инфузий, назначается совместно с другими препаратами, то каждый препарат следует вводить отдельно.

Препарат должен храниться в производственной упаковке.

Перед применением необходимо визуально проверить раствор на наличие включений. Следует применять только прозрачный, свободный от включений раствор.

Утилизация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2022 № 29608
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мофлаксия доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.