

## **Состав**

действующее вещество: моксифлоксацин;

1 флакон (250 мл раствора) содержит гидрохлорида моксифлоксацина 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацина;

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

## **Лекарственная форма**

Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость от желтого до желто-зеленого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Механизм действия

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

Фармакокинетика/фармакодинамика

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

Механизм резистентности

Резистентность к фторхинолонам может возникать в результате мутаций ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Другие механизмы включают чрезмерную экспрессию эффлюксных насосов, непроницаемость и опосредованную протеинами защиту ДНК-гиразы. Перекрестная резистентность может ожидаться между моксифлоксацином и другими фторхинолонами.

Механизмы резистентности, характерные для антибактериальных средств, принадлежащих другим классам, не влияют на антибактериальную эффективность моксифлоксацина.

#### Предельные значения

Клинические МИК и граничные значения дискового диффузного теста моксифлоксацина, определенные EUCAST (Европейский комитет тестирования антимикробной чувствительности) (01.01.2012):

Таблица 1

Микроорганизм	Чувствительный	Резистентный
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 мг/л 3 24 мм	> 1 мг/л < 21 мм
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 мг/л 3 22 мм	> 0,5 мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus группы A, B, C, G</i>	≤ 0,5 мг/л 3 18 мм	> 1 мг/л < 15 мм
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л 3 25 мм	> 0,5 мг/л < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 мг/л 3 23 мм	> 0,5 мг/л < 23 мм

<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л ³ 20 мм	> 1 мг/л < 17 мм
Пределовые значения, не связанные с видом бактерий*	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

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

### Микробиологическая чувствительность

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

#### Обычно чувствительны виды микроорганизмов

##### Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Staphylococcus aureus*\*<sup>+</sup>

*Streptococcus agalactiae* (группа В)

*Streptococcus milleri* group\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* ma *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\* (группа А)

*Streptococcus viridans* группа (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenzae\**

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis\**

Анаэробные микроорганизмы

*Prevotella* spp.

Другие микроорганизмы

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae\**

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae\**

Виды, у которых возможно развитие резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Enterococcus faecalis\**

*Enterococcus faecium\**

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Enterobacter cloacae\**

*Escherichia coli\*#*

*Klebsiella pneumoniae\*#*

*Klebsiella oxytoca*

*Proteus mirabilis\**

## Анаэробные микроорганизмы

*Bacteroides fragilis\**

## Резистентные микроорганизмы

## Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Pseudomonas aeruginosa*

\* Эффективность в достаточной степени продемонстрирована в клинических исследованиях.

+ Резистентный к метицилину *S. aureus* очень часто является одновременно резистентным и к фторхинолонам. У метицилинорезистентных *S. aureus* уровень резистентности к моксифлоксацину составляет более 50%.

# Штаммы, производящие бета-лактамазу расширенного спектра (ESBL), также резистентны к фторхинолонам.

## Фармакокинетика.

### Всасывание и биодоступность

После однократной инфузии препарата в дозе 400 мг в течение 1 ч максимальная концентрация препарата достигается в конце инфузии и составляет примерно 4,1 мг/л, что больше примерно на 26%, чем при пероральном применении (3,1 мг/л). Показатель AUC составляет около 39 мг\*ч/л после введения, что лишь в незначительной степени превышает этот параметр при применении препарата перорально (35 мг\*ч/л); абсолютная биодоступность составляет примерно 91%. При внутривенном введении моксифлоксацина нет необходимости в коррекции доз в соответствии с возрастом или полом пациентов. Фармакокинетика линейна в диапазоне 50–200 мг для однократной пероральной дозы, до 600 мг для однократной внутривенной дозы и до 600 мг для применения 1 раз в сутки в течение 10 дней.

### Распределение

Моксифлоксацин быстро распределяется во внесосудистом пространстве. Объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) составляет около 2 л/кг. По результатам исследований *in vitro* и *ex vivo*, связывание с белками составляет

примерно 40-42% вне зависимости от концентрации препарата. Моксифлоксацин в основном связывается с альбумином сыворотки крови.

Максимальные концентрации 5,4 мг/кг и 20,7 мг/л (средние геометрические значения) наблюдались в слизистой бронхов и жидкости эпителиальной стельки соответственно через 2,2 ч после перорального приема дозы. Подходящая максимальная концентрация в альвеолярных макрофагах составляла 56,7 мг/кг. В жидкости кожных пузырьков концентрация 1,75 мг/л отмечалась через 10 ч после введения. Профиль «свободная концентрация — время» для интерстициальной жидкости аналогичен профилю для плазмы крови с достижением максимальной свободной концентрации 1,0 мг/л (среднее геометрическое значение) примерно через 1,8 часа после введения препарата.

### Метаболизм

Моксифлоксацин подлежит биотрансформации II фазы и выводится из организма почками (около 40%), а также с калом/желчью (около 60%) как в неизменном состоянии, так и в виде сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). M1 и M2 являются метаболитами, релевантными только для человека, оба они микробиологически неактивны.

В ходе исследований *in vitro* и клинических исследований фазы I не наблюдалось метаболического фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами, задействованными в биотрансформации фазы I, включая ферменты системы цитохрома P450. Признаков окислительного метаболизма нет.

### Вывод

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

### Почечная недостаточность

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

креатинина <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

## Нарушение функции печени

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

## Доклинические данные по безопасности

В традиционных исследованиях повторных доз моксифлоксацина была выявлена гематологическая токсичность и гепатотоксичность у животных. Отмечалось токсическое влияние на ЦНС. Эти эффекты отмечали после введения высоких доз моксифлоксацина или после длительного применения.

Высокие пероральные дозы у животных ( $\geq 60$  мг/кг), на фоне которых концентрация в плазме крови составляла  $\geq 20$  мг/л, приводили к изменению показателей электроретинограммы, а в отдельных случаях — к атрофии сетчатки.

После введения системная токсичность была наиболее выраженной при введении моксифлоксацина путем болюсных инъекций (45 мг/кг) и не отмечалась при введении моксифлоксацина (40 мг/кг) путем медленных инфузий в течение 50 минут.

После интраартериального введения наблюдались воспалительные изменения с распространением на периартериальные мягкие ткани, что свидетельствует о том, что необходимо избегать интраартериального введения моксифлоксацина.

Моксифлоксацин оказался генотоксическим при тестах *in vitro* с использованием бактерий или клеток млекопитающих. В исследованиях *in vivo* генотоксичность не отмечалась несмотря на применение очень высоких доз моксифлоксацина. Моксифлоксацин не проявил канцерогенного действия в исследовании канцерогенеза у животных.

В условиях *in vitro*, моксифлоксацин в высоких концентрациях влиял на электрофизиологические параметры сердечной деятельности, что могло вызвать удлинение интервала QT.

После введения моксифлоксацина животным в дозе 30 мг/кг путем инфузий продолжительностью 15, 30 или 60 минут отмечалась зависимость степени удлинения интервала QT от скорости инфузии: чем короче было время инфузии, тем более выраженным было удлинение интервала QT. Удлинение интервала QT не наблюдалось при введении дозы 30 мг/кг путем инфузии продолжительностью 60 минут.

При изучении влияния моксифлоксацина на репродуктивную функцию животных доказано, что моксифлоксацин проникает через плаценту. Опыты на животных не выявили тератогенное действие моксифлоксацина или ухудшение фертильности после его применения. У животных наблюдалось незначительное увеличение частоты случаев пороков развития позвоночника и ребер, но только при применении дозы (20 мг/кг внутривенно), которая ассоциировалась с сильным токсическим воздействием на организм матери. Наблюдалось увеличение количества случаев прерывания беременности у животных на фоне терапевтической концентрации в плазме крови, предусмотренной при применении у человека.

Известно, что хинолоны, в том числе моксифлоксацин, вызывают поражение хрящей крупных диартродиальных суставов у половозрелых животных.

## **Показания**

Негоспитальная пневмония.

Осложнены инфекционные заболевания кожи и подкожных тканей.

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

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных средств.

## **Противопоказания**

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

период беременности или кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);

детский возраст (до 18 лет);

заболевания/патология сухожилий в анамнезе, связанные с применением хинолонов.



Во время доклинических и клинических исследований после введения моксифлоксацина отмечали изменения электрофизиологических параметров сердечной деятельности, которые проявлялись удлинением интервала QT. По этой причине моксифлоксацин противопоказан пациентам с:

врожденным или приобретенным удлинением интервала QT;  
нарушением баланса электролитов, особенно в случае некорректированной гипокалиемии;  
клинически значимой брадикардией;  
клинически значимой сердечной недостаточностью с понижением фракции выброса левого желудочка;  
симптоматическими аритмиями в анамнезе.

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

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

### **Особые меры безопасности**

Флакон препарата с лекарственным средством предназначен исключительно для однократного применения. Неиспользованный раствор подлежит утилизации.

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

Инфузионный раствор моксифлоксацина не следует вводить совместно с другими препаратами.

Не использовать лекарственное средство при наличии видимых твердых примесей или при помутнении раствора.

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

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### Взаимодействие с лекарственными средствами

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

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

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

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

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

взаимодействия между моксифлоксацином и глибенкламидом нет.

Изменение международного нормализованного отношения (МНО)

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

В клинических исследованиях было доказано отсутствие клинически значимого взаимодействия моксифлоксацина со следующими веществами: ранитидин, пробенецид, пероральные контрацептивы, кальциевые добавки, морфин при парентеральном введении, теофиллин, циклоспорин или итраконазол.

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

Взаимодействие с едой

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

### **Особенности по применению**

Следует избегать применения моксифлоксацина пациентам с серьезными побочными реакциями в анамнезе после применения лекарственных средств, содержащих хинолоны или фторхинолоны (см. «Побочные реакции»). Лечение таких пациентов моксифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативной терапии и после тщательной оценки соотношения преимущества/риска (см. также раздел «Противопоказания»).

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

Удлинение интервала QTc и клинические условия, при которых возможно удлинение интервала QTc

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

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

Моксифлоксацин следует с осторожностью применять пациентам с состояниями, способствующими развитию аритмии (например, острая ишемия миокарда), поскольку такие больные имеют повышенный риск возникновения желудочковой аритмии (включая полиморфную желудочковую тахикардию типа пируэт) и остановки сердца (см. также разделы «О "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий"»). Необходимо с осторожностью применять моксифлоксацин пациентам, применяющим лекарственные средства, способные снижать уровень калия (см. также разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

У женщин и пожилых пациентов может наблюдаться большая чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QTc, таких как моксифлоксацин, поэтому такие больные требуют особого внимания.

#### Повышенная чувствительность/аллергические реакции

Сообщалось о случаях развития гиперчувствительности и аллергических реакций после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. Анафилактические реакции могут принимать форму опасного для жизни шока даже после первого применения препарата. При клиническом проявлении тяжелых реакций гиперчувствительности необходимо прекратить применение моксифлоксацина и начать соответствующее лечение (например, терапию шока).

#### Тяжелые нарушения функции печени

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

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

#### Тяжелые кожные реакции

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), также известный как синдром Лаэлла, синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ГГЭП), которые могли быть опасны. (раздел «Побочные реакции»). При назначении лекарственного средства пациентам следует предупреждать о признаках и симптомах тяжелых реакций кожи и внимательно наблюдать за ними. При появлении симптомов, свидетельствующих о таких реакциях, моксифлоксацин следует немедленно отменить и рассмотреть альтернативное лечение. Если при терапии моксифлоксацином у пациента развились тяжелые кожные реакции, такие как ССД, ТЭН или ГГЭП, лечение моксифлоксацином у пациента ни в коем случае не следует возобновлять.

#### Пациенты, склонные к развитию судорог

Известно, что хинолоны могут вызывать судороги. Следует с осторожностью назначать их пациентам с нарушением ЦНС или другими факторами риска, которые могут провоцировать возникновение судорог или снижать судорожный порог. При появлении судорог необходимо прекратить применение моксифлоксацина и принять соответствующие меры.

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

Сообщалось о редких случаях длительных (в течение нескольких месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, влияющих на различные системы организма (скелетно-мышечную, нервную систему, психику и органы чувств) у пациентов, применявших хинолоны и фторхинолоны, независимо от возраста пациента и наличия факторов риска. Следует немедленно прекратить применение моксифлоксацина при развитии

первых симптомов какой-либо серьезной побочной реакции, пациентам следует посоветовать обратиться за консультацией к врачу.

### Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, были зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, что приводит к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости. Пациентам, применяющим моксифлоксацин, рекомендуется сообщать врачу о развитии у них таких симптомов нейропатии, как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, прежде чем продолжать лечение, для предупреждения развития потенциально необратимых состояний (см. раздел «Побочные реакции»).

### Реакции со стороны психики

Психические реакции могут возникать даже после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В редких случаях депрессия или психические реакции прогрессировали к развитию суицидальных мыслей и проявлений самоагрессии, как попытки самоубийства (см. раздел «Побочные реакции»). Если у пациента развиваются указанные реакции, лечение моксифлоксацином следует прекратить и принять соответствующие меры. Необходимо соблюдать осторожность, назначая моксифлоксацин пациентам с психическими заболеваниями в анамнезе или с наличием ныне.

### Диарея, ассоциированная с применением антибиотиков, включая колит

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

Пациенты, больные тяжелой миастенией.

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

### Воспаление сухожилия и разрыв сухожилий

Во время терапии хинолонами и фторхинолонами могут наблюдаться воспаления и разрывы сухожилий (особенно ахиллова сухожилия), иногда двусторонние, развивающиеся даже в течение 48 часов после начала лечения и могут продолжаться даже в течение нескольких месяцев после прекращения лечения (см. разделы «Противопоказания» и «Побочные реакции»). Риск тендинита и разрыва сухожилий повышается у пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с трансплантатами солидных органов и больных, получающих сопутствующее лечение кортикостероидами. Поэтому следует избегать одновременного применения с кортикостероидами.

При появлении первых симптомов тендинита (например, болезненного опухания или воспаления) применение моксифлоксацина следует прекратить и рассмотреть альтернативную терапию. Для поврежденной конечности требуется соответствующее лечение (например, иммобилизация). При развитии симптомов тендинопатии не следует использовать кортикостероиды.

### Аневризма аорты и расслоение стенки аорты, регургитация/недостаточность клапанов сердца

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о повышенном риске аневризмы аорты и расслоения стенки аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, и развитии регургитации на аортальном и митральном клапанах после применения фторхинолонов. Сообщалось о редких случаях аневризмы аорты и расслоения стенки аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе летальным), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца у пациентов, применявших фторхинолоны (см. раздел «Побочные реакции»). Поэтому фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза/риск и рассмотрения других вариантов терапии для пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, для пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или расслоением стенки аорты, пациентов с заболеванием сердечных клапанов при наличии других факторов риска, таких как:

§ факторы риска развития как аневризмы и диссекции аорты, так и регургитации/недостаточности сердечного клапана: нарушения со стороны соединительной ткани, такие как синдром Марфана или сосудистый синдром Элерса - Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, гипертензия, ревматоидный артрит;

§ факторы риска развития аневризмы и диссекции аорты: сосудистые расстройства, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, атеросклероз, синдром Шегрена;

§ факторы риска развития регургитации/недостаточности сердечного клапана: инфекционный эндокардит.

Риск развития аневризмы и расслоения стенки аорты, а также ее разрыва повышен у пациентов, получающих одновременную терапию системными кортикостероидами.

В случае возникновения внезапной абдоминальной боли, боли в груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу за неотложной помощью.

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Со стороны органов зрения

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

Дисгликемия

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

Профилактика реакций фотосенсибилизации



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

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы

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

Воспаление тканей в периартериальной зоне

Моксифлоксацин, раствор для инфузий, предназначен исключительно для в/в применения. Следует избегать интраартериального введения, поскольку в доклинических исследованиях при таком способе введения наблюдалось воспаление тканей в периартериальной зоне.

Пациенты со специфическими осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки.

Клиническая эффективность применения моксифлоксацина при лечении тяжелых инфекций, связанных с ожогами, фасцита и инфицированной диабетической стопы, сопровождающейся остеомиелитом, не установлена.

Воздействие на биологические тесты

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

Пациенты с инфекциями, вызванными метицилинорезистентным золотистым стафилококком

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных метицилинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA). При наличии подозрения или подтверждения инфекции MRSA необходимо начать лечение соответствующим антибактериальным препаратом (см. раздел «Фармакодинамика»).

## Информация о вспомогательных веществах

Это лекарственное средство содержит 787 мг (приблизительно 34 мкмоль) натрия в 1 флаконе (250 мл раствора для инфузий), что эквивалентно 39,35% максимальной суточной дозы натрия для взрослого человека (2 г) согласно рекомендациям ВОЗ.

Применение в период беременности или кормления грудью.

### Беременность

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

### Грудное кормление

Нет данных о применении лекарственного средства женщинам в период кормления грудью. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что небольшое количество моксифлоксацина проникает в грудное молоко. В связи с отсутствием данных о влиянии на грудных детей, учитывая экспериментальный риск вредного влияния фторхинолона на хрящи, несущие основную нагрузку, половозрелых животных, грудное кормление противопоказано во время лечения моксифлоксацином (см. раздел «См. »).

### Фертильность

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследования влияния моксифлоксацина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. Однако фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, вызывая реакции со стороны центральной нервной системы (например головокружение, острую временную потерю зрения) или острую и кратковременную потерю

сознания (обморок) (см. раздел « Побочные реакции»). Пациентам рекомендуется проверить свою реакцию на моксифлоксацин, прежде чем управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

Рекомендуемый режим дозирования – 400 мг моксифлоксацина в виде инфузии 1 раз в сутки.

Начальная внутривенная терапия может быть продолжена путем перорального применения таблеток моксифлоксацина 400 мг при наличии клинических показаний.

В ходе клинических исследований большинство пациентов переходило на пероральный путь применения моксифлоксацина в течение 4 дней (негоспитальная пневмония) или 6 дней (осложненные инфекционные заболевания кожи и подкожных тканей). Рекомендуемая общая продолжительность внутривенного и перорального лечения составляет 7-14 дней при негоспитальных пневмониях и 7-21 день при осложненных инфекционных заболеваниях кожи и подкожных тканей.

### Способ применения

Лекарственное средство вводить внутривенно в виде непрерывной инфузии продолжительностью не менее 60 мин (также см. раздел «Особенности применения»).

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

### Нарушение функции почек/печени

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

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

### Другие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и больные с пониженной массой тела не нуждаются в коррекции дозы.

Дети.

В связи с отрицательным влиянием на хрящи молодых животных (см. раздел «Фармакологические свойства») применение моксифлоксацина детям (до 18 лет) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина детям и подросткам не установлены (см. «Противопоказания»).

### **Передозировка**

Не рекомендуется проводить специальные мероприятия после случайной передозировки. При передозировке проводят симптоматическое лечение. Поскольку возможно удлинение интервала QT, требуется ЭКГ-мониторинг. Одновременное применение активированного угля с дозой моксифлоксацина 400 мг, введенной перорально или внутривенно, уменьшает системную биодоступность лекарственного средства более чем на 80% или 20% соответственно. Прием активированного угля на начальной стадии абсорбции может быть эффективной профилактикой избыточного увеличения системной экспозиции моксифлоксацина при передозировке после перорального приема лекарственного средства.

### **Побочные эффекты**

Нижеследующие побочные реакции наблюдались в ходе клинических исследований и в послерегистрационный период применения моксифлоксацина в дозе 400 мг/сут (только внутривенная терапия, ступенчатая [внутривенная/пероральная] и пероральная). Побочные реакции классифицированы по их частоте.

Все побочные реакции, за исключением тошноты и диареи, наблюдались с частотой менее 3%.

В каждой группе нежелательные явления определены в порядке их уменьшения. Частота определена следующим образом: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), одиночные ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), редкие ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя оценить на основе доступных данных).

**Инфекции и инвазии**

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

Со стороны кровеносной и лимфатической систем

Нечасто: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, эозинофилия, удлинение протромбинового времени / увеличение МНО.

Редкие: повышение уровня протромбина/уменьшение МНВ, агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы

Нечасто: аллергические реакции (см. раздел «Особенности применения»).

Единичные: анафилаксия, включая в редких случаях шок, угрожающий жизни (см. раздел «Особенности применения»), аллергический отек/ангионевротический отек, включая отек гортани, потенциально угрожающий жизни (см. раздел «Особенности применения»).

Эндокринные расстройства

Редкие: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ).

Нарушение метаболизма и питания

Нечасто: гиперлипидемия.

Единичные: гипергликемия, гиперурикемия.

Редкие: гипогликемия, гипогликемическая кома.

Психические расстройства\*

Нечасто: реакции встревоженности, повышение психомоторной активности/возбуждения.

Единичные: лабильность настроения, депрессия (в редких случаях с самоагрессией, проявляющаяся как суицидальные идеи/мысли или попытки самоубийства) (см. раздел «Особенности применения»), галлюцинации, делирий.

Редкие: деперсонализация, психотические реакции (иногда с самоагрессией, проявляющейся как суицидальные идеи/мысли или попытки самоубийства) (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы\*

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: парестезии/дизестезии, нарушения вкуса (включая агрезию в редких случаях), спутанность сознания и потеря ориентации, расстройства сна (преимущественно инсомния), тремор, вертиго, сонливость.

Единичные: гипестезия, нарушения обоняния (включая потерю обоняния), патологические сновидения, нарушения координации (включая расстройство походки вследствие головокружения или вертиго), судорожные приступы (в том числе приступы grand mal) (см. раздел «Особенности применения»), нарушение внимания, расстройство речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия.

Редкие: гиперестезия.

Со стороны органов зрения\*

Нечасто: нарушение зрения, включая диплопию и размытость зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС) (см. раздел «Особенности применения»).

Единичные: фотофобия.

Редкие: транзиторная потеря зрения (особенно во время реакций со стороны ЦНС) (см. разделы «Особенности применения», «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»), увеит и острая билатеральная трансиллюминация радужки (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата\*

Единичные: звон в ушах, нарушение слуха включая глухоту (обычно обратимую).

Со стороны сердца\*\*

Часто: удлинение интервала QT у больных с гипокалиемией (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Нечасто: удлинение интервала QT (см. раздел «Особенности применения»), усиленное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия.

Единичные: желудочковые тахиаритмии, обмороки (например острая и краткосрочная потеря сознания).

Редкие: неспецифические аритмии, пируэтная желудочковая тахикардия (torsade de pointes) (см. раздел «Особенности применения»), остановка сердца (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны сосудов\*\*

Нечасто: вазодилатация.

Единичные: артериальная гипертензия, гипотензия.

Редкие: васкулит.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и органов средостения.

Нечасто: одышка (включая астматическое состояние).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: тошнота, рвота, боли в желудочно-кишечном тракте и брюшной полости, диарея.

Нечасто: снижение аппетита и уменьшение употребления пищи, запор, диспепсия, флатуленция, гастрит, повышение уровня амилазы.

Единичные: дисфагия, стоматит, ассоциированный с применением антибиотика колит (включая псевдомембранозный колит, что в редких случаях влечет за собой угрожающие жизни осложнения) (см. раздел «Особенности применения»).

Гепатобилиарные нарушения

Часто: повышение уровня трансаминаз.

Нечасто: нарушение функции печени (включая повышение уровня ЛДГ (лактат-дегидрогеназы), повышение уровня билирубина, ГГТП (гамма-глутамил-транспептидазы), щелочной фосфатазы крови).

Единичные: желтуха, гепатит (преимущественно холестатический).

Редкие: фульминантный гепатит, что может привести к развитию опасной для жизни печеночной недостаточности (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: зуд, сыпь, крапивница, сухость кожи.

Редкие: буллезные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, потенциально угрожающие жизни (см. раздел «Особенности применения»).

Неизвестно: острый генерализованный экзантематозный пустулез (ГГЭП).

Со стороны опорно-двигательной системы, соединительной ткани\*

Нечасто: артралгия, миалгия.

Единичные: тендинит (см. раздел «Особенности применения»), повышение мышечного тонуса, судороги мышц, мышечная слабость.

Редкие: разрыв сухожилий (см. раздел «Особенности применения»), артриты, усиление ригидности мышц как симптома *myasthenia gravis* (см. раздел «Особенности применения»).

Неизвестно: рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыделительного тракта

Нечасто: дегидратация.

Единичные: нарушение функции почек (включая увеличение уровня азота мочевины крови и креатинина), почечная недостаточность (см. раздел «Особенности применения»).

Общие нарушения и состояние места введения\*

Часто: реакции в месте инъекции и инфузии.

Нечасто: плохое самочувствие (преимущественно астения или утомляемость), боли (включая боль в спине, грудной клетке, в области таза и в конечностях), усиленное потоотделение, (тромбо-) флебит в месте инфузии.

Единичные: отек.

\* Сообщалось о редких случаях длительных (в течение нескольких месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, влияющих на различные системы организма и органы чувств (включая такие реакции, как воспаление сухожилий, разрыв сухожилий, артралгия, боль в конечностях, нарушения походы, нейропатия, связанная с парестезией, депрессия, утомляемость, нарушение памяти, расстройства сна и нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния), у пациентов, применявших хинолоны и фторхинолоны независимо от возраста пациента и наличия факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).

\*\* Сообщалось о редких случаях аневризмы аорты и расслоения стенки аорты, иногда осложненных разрывом (в том числе летальным), а также регургитации/недостаточности любого из клапанов сердца у пациентов, применявших фторхинолоны (см. раздел «Особенности применения»).



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

Часто: повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы.

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

В редких случаях после лечения другими фторхинолонами сообщалось о побочных эффектах, которые вероятно могут также возникнуть при лечении моксифлоксацином: повышение внутричерепного давления (включая идиопатическую внутричерепную гипертензию), гипернатриемию, гиперкальцемию, гемолитическую анемию, реакцию деления «сенсбилизации».

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Несовместимость**

Нельзя вводить инфузионный раствор моксифлоксацина одновременно с другими несовместимыми с ним растворами, к которым относятся: раствор хлорида натрия 10%; раствор хлорида натрия 20 %; раствор гидрокарбоната натрия 4,2 %; раствор гидрокарбоната натрия 8,4 %.

Это лекарственное средство не следует смешивать с другими препаратами, кроме указанных в разделе «Особые меры безопасности».

### **Условия хранения**

Для лекарственного препарата не требуется специальных условий хранения. При хранении лекарственный препарат не охлаждать и не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 250 мл во флаконе. По 1 флакону в пачке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

АО «Формак».

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.