

## **Состав**

*действующее вещество:* моксифлоксацин;

1 таблетка содержит 436,8 мг моксифлоксацина гидрохлорида, что соответствует 400 мг моксифлоксацина;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, гипромеллоза, железа оксид красный (E 172), макрогол 4000, титана диоксид (E 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые оболочкой, удлиненной формы, розового цвета, с верхней и нижней выпуклыми поверхностями.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Моксифлоксацин – 8-метоксифторхинолоновое средство с широким спектром бактерицидного действия. *In vitro* моксифлоксацин эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Установлено, что моксифлоксацин эффективен в отношении бактерий, устойчивых к  $\beta$ -лактамам и макролидным препаратам.

Бактерицидное действие моксифлоксацина вызвано ингибированием обоих типов II топоизомеразы (ДНК-гираза и топоизомеразы IV), необходимых для репликации, транскрипции и восстановления бактериальной ДНК.

Считают, что остаток C8-метокси способствует улучшению активности и ослабляет селекцию резистентных мутантов грамположительных бактерий в сравнении с остатком C8-H. Наличие большого дициклоаминового остатка в

положении C-7 препятствует активному оттоку, связанном с генами *poqA* или *pmrA*, которые обнаружены в некоторых грамположительных бактерий.

Моксифлоксацин имеет зависимую от концентрации бактерицидную активность. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК), как правило, соответствуют минимальным ингибирующим концентрациям (МИК).

#### Влияние на кишечную флору у человека

В двух исследованиях с участием добровольцев после перорального применения моксифлоксацина отмечались следующие изменения в кишечной флоре.

Снижалось количество *E. coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus* и *Klebsiella spp.*, а также анаэробов *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium* и *Peptostreptococcus*. Наблюдалось увеличение количества *Bacteroides fragilis*.

Количество указанных выше микроорганизмов возвращалось в пределы нормы на протяжении 2 недель.

#### Резистентность

Механизмы резистентности, за счет которых инактивируются пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины, не влияют на антибактериальную эффективность моксифлоксацина. Другие механизмы резистентности, такие как барьеры проникновения (распространены в *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмы оттока, могут влиять на чувствительность к моксифлоксацину.

Формирование резистентности к моксифлоксацину *in vitro* наблюдали как постепенный процесс, который заключается в точечных мутациях обеих типов II топоизомеразы, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Моксифлоксацин является слабым субстратом для механизмов активного оттока в грамположительных микроорганизмах.

Наблюдается перекрестная резистентность с другими фторхинолонами. Однако поскольку моксифлоксацин ингибирует обе топоизомеразы II и IV с похожей активностью некоторых грамположительных бактерий, эти бактерии могут быть резистентными к другим хинолонам, но чувствительными к моксифлоксацину.

#### Контрольные точки

Клинические МИК и контрольные точки дисковой диффузии для моксифлоксацина (01.01.2012) по данным EUCAST (Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности)

#### Таблица 1.

Микроорганизм	Чувствительный	Резистентный
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 24 мм	> 1 мг/л < 21 мм
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 22 мм	> 0,5 мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus, группы A, B, C, G</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 18 мм	> 1 мг/л < 15 мм
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 25 мм	> 0,5 мг/л < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 23 мм	> 0,5 мг/л < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 20 мм	> 1 мг/л < 17 мм
Контрольные точки, не связанные с видом *	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

\* Контрольные точки, не связанные с видом, были определены главным образом на основании данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распространения МИК специфических видов. Эти данные используют только по видам, которым не придавали точек по отдельным видам, и не используют по видам, в которых интерпретационные критерии подлежат определению.

#### Микробиологическая чувствительность

Частота приобретенной резистентности может меняться в зависимости от географического расположения региона и в течение времени, определенного для определенных видов микроорганизмов. Желательно иметь доступ к локальной информации о резистентности микроорганизмов, особенно при

лечении тяжелых инфекций.

В случае необходимости следует обращаться за консультацией к эксперту по вопросам антибиотикорезистентности, когда местное доминирование резистентности оказывается настолько сильным, что влияние определенного лекарственного средства, по меньшей мере, на некоторые виды инфекционных возбудителей остается под сомнением.

### **Чувствительные виды**

Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Gardnerella vaginalis*; *Staphylococcus aureus*\* (чувствительный к метицилину); *Streptococcus agalactiae* (группа В); *Streptococcus milleri group*\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* та *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*\*; *Haemophilus parainfluenzae*\*; *Legionella pneumophila*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*.

Анаэробные микроорганизмы

*Fusobacterium spp.*; *Prevotella spp.*.

Другие микроорганизмы

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\*; *Chlamydia trachomatis*\*; *Coxiella burnetii*; *Mycoplasma genitalium*; *Mycoplasma hominis*; *Mycoplasma pneumoniae*\*.

### **Виды, которые могут приобретать резистентность**

Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Enterococcus faecalis*\*; *Enterococcus faecium*\*; *Staphylococcus aureus* (метицилинрезистентный)+.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Enterobacter cloacae*\*; *Escherichia coli*\*#; *Klebsiella pneumoniae*\*#; *Klebsiella oxytoca*; *Neisseria gonorrhoeae*\*+; *Proteus mirabilis*\*.

Анаэробные микроорганизмы

*Bacteroides fragilis*\*; *Peptostreptococcus spp.*\*

## **Резистентные виды**

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Pseudomonas aeruginosa*

\* Продемонстрировано удовлетворительную активность в отношении воздействия на чувствительные штаммы при клинических исследованиях в рамках утвержденных клинических показаний.

# Штаммы, которые производят ESBL, является обычно резистентными к фторхинолонам.

+ Показатель резистентности > 50% в одной или более стран.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание и биодоступность*

При пероральном приеме моксифлоксацин быстро и почти полностью всасывается. Абсолютная биодоступность достигает почти 91%.

В случае применения однократных доз 50–800 мг и суточных доз 600 мг в течение 10 дней фармакокинетика линейная. Равновесное состояние достигается в течение 3 дней.

После однократного приема 400 мг максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается в течение 0,5–4 часов и составляет 3,1 мг/л. Максимальная и минимальная плазменные концентрации в равновесном состоянии (400 мг 1 раз в сутки) составляют 3,2 и 0,6 мг/л соответственно.

В равновесном состоянии экспозиция в пределах интервала дозирования почти на 30 % выше, чем после применения первой дозы.

### *Распределение*

Моксифлоксацин быстро распределяется в экстраваскулярном пространстве, после применения дозы 400 мг AUC составляет 35 мкг/л. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 2 л/кг. Как установлено в экспериментах *in vitro* и *ex vivo*, связывание с белками крови составляет примерно 40–42 % и не зависит от концентрации препарата.

Максимальная концентрация (среднее геометрическое) после перорального приема однократной дозы моксифлоксацина 400 мг.

Таблица 2.

Ткань	Концентрация	Местный уровень плазме кр
Плазма	3,1 мг/л	-
Слюна	3,6 мг/л	0,75 - 1,3
Содержание пузыря	1,61 мг/л	1,71
Слизистая оболочка бронхов	5,4 мг/кг	1,7 - 2,1
Альвеолярные макрофаги	56,7 мг/кг	18,6 - 70,0
Жидкость эпителиального слоя	20,7 мг/л	5 - 7
Гайморовая пазуха	7,5 мг/кг	2,0
Этмоидальные пазухи	8,2 мг/кг	2,1
Назальные полипы	9,1 мг/кг	2,6
Интерстициальная жидкость	1,02 мг/л	0,8 - 1,42,3
Женские половые органы *	10,24 мг/кг	1,724

\* Внутривенное применение разовой дозы 400 мг.

<sup>1</sup> 10 часов после введения.

<sup>2</sup> Свободная концентрация.

<sup>3</sup> От 3 часов до 36 часов после введения дозы.

<sup>4</sup> В конце инфузии.

Метаболизм

Моксифлоксацин подвергается биотрансформации II фазы и выводится из организма почками, а также с фекалиями/желчью, как в неизмененном виде, так и в виде неактивных метаболитов: сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). M1 и M2 являются микробиологически неактивными. Во время исследований *in vitro* и клинических исследований фазы I не наблюдалось метаболического фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами, задействованными в биотрансформацию фазы I при участии ферментов системы цитохрома P450. Признаки окислительного метаболизма отсутствуют.

### Выведение с организма

Период полувыведения составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после введения 400 мг составляет от 179 до 246 мл/мин. Почечный клиренс составляет примерно 24–53 мл/мин и свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции препарата из почек. После приема дозы 400 мг выведение с мочой (около 19 % – лекарственное средство в неизмененном виде, около 2,5 % – M1 и около 14 % – M2) и калом (около 25 % – лекарственное средство в неизмененном виде, около 36 % – M1 и отсутствие вывода в виде M2) в целом составило около 96 %. Сопутствующее введение ранитидина и пробенецида не меняет почечный клиренс препарата.

### *Фармакокинетика у различных групп пациентов.*

Пациенты пожилого возраста и пациенты с низкой массой тела

У здоровых добровольцев с низкой массой тела (в частности, у женщин) и у здоровых добровольцев пожилого возраста наблюдали высокую концентрацию препарата в плазме крови.

### *Почечная недостаточность.*

Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Поскольку функция почек снижается, концентрация метаболита M2 (глюкуронида) увеличивается до показателя 2,5 (у пациентов с клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

### *Нарушение функции печени.*

На основании данных исследований фармакокинетики, которые проводили с участием пациентов с печеночной недостаточностью (классы А–С по классификации Чайлда–Пью), невозможно определить, есть ли разница по сравнению со здоровыми добровольцами. Нарушение функции печени было связано с более значительным действием M1 в плазме крови, тогда как действие

исходного лекарственного вещества было сравнимым с действием у здоровых добровольцев. Достаточного опыта клинического применения моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции печени нет.

## Показания

- Лечение следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами (см. разделы «Фармакологические свойства», «Особенности применения», «Побочные реакции»), у пациентов с 18 лет. Моксифлоксацин следует назначать только тогда, когда применение антибактериальных средств, которые обычно рекомендуют для начального лечения следующих инфекций, нецелесообразно или когда указанное лечение было неэффективным.
- Острый бактериальный синусит (диагностирован с высокой степенью вероятности).
- Обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит (диагностированный с высокой степенью вероятности).
- Негоспитальная пневмония, за исключением негоспитальной пневмонии с тяжелым течением.
- Воспалительные заболевания органов малого таза легкой и средней степени (включая инфекционное поражение верхнего отдела половой системы у женщин, в том числе сальпингит и эндометрит), не ассоциированных с tuboovarialным абсцессом или абсцессами органов малого таза. Моксифлоксацин в форме таблеток не рекомендуется для применения в качестве монотерапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза умеренной и средней степени, но может применяться в комбинации с другими соответствующими антибактериальными средствами (например, цефалоспорины) через растущую резистентность моксифлоксацина к *Neisseria gonorrhoeae* (за исключением моксифлоксацинрезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*) (см. разделы «Фармакологические свойства», «Особенности применения»).
- Моксифлоксацин в форме таблеток можно применять для окончания курса лечения, в котором стартовая терапия парентеральной формой моксифлоксацина была эффективной и назначена по таким показаниям:
  - негоспитальная пневмония;
  - осложненные инфекции кожи и подкожных структур.
- Моксифлоксацин в форме таблеток не рекомендуется для стартового лечения любых инфекций кожи и подкожных структур или в случае тяжелого течения внебольничных пневмоний.
- Следует обратить внимание на официальные инструкции по надлежащему применению антибактериальных средств.

## **Противопоказания**

- Известная чувствительность к моксифлоксацину или другим хинолонам, или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Возраст до 18 лет.
- Беременность или период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Наличие в анамнезе заболеваний сухожилий, связанных с лечением хинолонами.

В ходе доклинических и клинических исследований после применения моксифлоксацина наблюдались изменения в электрофизиологии сердца в виде удлинения интервала QT. Поэтому из соображений безопасности препарат противопоказано пациентам с:

- врожденным или диагностированным приобретенным удлинением интервала QT;
- нарушение электролитного баланса, в частности при нескорректированной гипокалиемии;
- клинически значимой брадикардией;
- клинически значимой сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка;
- симптоматическими аритмиями в анамнезе.

Препарат не следует применять одновременно с другими препаратами, которые удлиняют интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В связи с ограниченными клиническими данными применения препарата также противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлда-Пью) и пациентам с повышенным уровнем трансаминаз (в 5 раз выше верхней границы нормы).

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

Нельзя исключить аддитивный эффект моксифлоксацина и других лекарственных средств, которые могут вызвать удлинение интервала QT. Указанное взаимодействие может привести к увеличению риска развития желудочковых аритмий, включая «пируэтную» желудочковую тахикардию (*torsade de pointes*). По этой причине применение моксифлоксацина в комбинации с любым из нижеперечисленных 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 для внутривенного введения, пентамидин, противомаларийные препараты, в частности галофантрин);
- некоторые антигистамины (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим препараты, которые могут снижать уровень калия (например, петлевые и тиазидные диуретики, клизмы и слабительные средства (в высоких дозах), кортикостероиды, амфотерицин В), или препараты, действие которых связано с клинически значимой брадикардией.

Между приемом препаратов, которые содержат бивалентные или трехвалентные катионы (например, антациды, содержащие магний или алюминий, диданозин в таблетках, сукралфат и средства, содержащие железо или цинк), и моксифлоксацином необходимый интервал около 6 часов.

При одновременном применении активированного угля и моксифлоксацина перорально в дозе 400 мг системная биодоступность препарата снижается более чем на 80 % вследствие угнетения его абсорбции. В связи с этим одновременное применение этих двух препаратов не рекомендуется (за исключением случаев передозировки, см. также раздел «Передозировка»).

После многократного применения моксифлоксацина у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение  $C_{max}$  дигоксина приблизительно на 30 % в равновесном состоянии без влияния на AUC (площадь под кривой соотношения «концентрация-время») или на более низкие уровни. Следовательно, необходимости в предупредительных мероприятиях при одновременном приеме дигоксина нет.

Во время исследований с участием добровольцев, больных диабетом, одновременное применение перорально моксифлоксацина и глибенкламида приводило к снижению концентрации глибенкламида на пиковом уровне приблизительно на 21 %. Комбинация глибенкламида с моксифлоксацином теоретически может привести к незначительной кратковременной гипергликемии. Однако изменения в фармакокинетике, которые наблюдались,

не приводили к изменениям фармакодинамических параметров (уровень глюкозы в крови, уровень инсулина). Таким образом, клинического релевантного взаимодействия между моксифлоксацином и глибенкламидом не выявлено.

### *Изменение значения международного нормализованного соотношения (МНО)*

У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты в сочетании с антибактериальными препаратами, в том числе с фторхинолонами, макролидами, тетрациклинами, котримоксазолом и некоторыми цефалоспоридами, отмечались многочисленные случаи повышения антикоагулянтной активности. Факторами риска являются инфекционные заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. В связи с этими обстоятельствами трудно оценить, вызывает ли инфицирование или лечение отклонения показателя международного нормализованного соотношения (МНО). В качестве меры предосторожности возможен частый мониторинг МНО. В случае необходимости следует провести надлежащую корректировку дозы перорального коагулянта.

Вещества, для которых было доказано отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином: ранитидин, кальциевые добавки, теофиллин, пероральные контрацептивы, циклоспорин, итраконазол, морфин при парентеральном введении, пробенецид. Исследования *in vitro* ферментов цитохрома P450 у человека подтвердили вышесказанное. Учитывая указанные результаты, метаболическое взаимодействие через ферменты цитохрома P450 маловероятно.

Абсорбция моксифлоксацина не зависит от употребления пищи (включая молочные продукты). Принимая во внимание это, моксифлоксацин можно применять независимо от приема пищи.

### **Особенности применения**

Следует избегать применения моксифлоксацина пациентам, которые имели серьезные побочные реакции в прошлом при применении хинолонов или препаратов, содержащих фторхинолон (см. раздел «Побочные реакции»). Лечение этих пациентов моксифлоксацином следует начинать только в случае отсутствия альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки пользы/риска (см. раздел «Противопоказания»).

Преимущества от лечения моксифлоксацином, особенно в случае нетяжких инфекций, необходимо оценивать, принимая во внимание информацию, которая содержится в этом разделе.

## Пролонгированные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции

У пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны независимо от возраста, были зарегистрированы очень редкие случаи длительных (в течение месяцев или лет) инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, влияющих на различные, иногда множественные системы организма (опорно-двигательную, нервную, психическую и органов чувств) и имеющиеся факторы риска. Следует немедленно прекратить лечение моксифлоксацином при первых признаках или симптомах любой серьезной побочной реакции, пациентам следует посоветовать обратиться за консультацией к врачу.

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

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов возможно увеличение интервала QT на электрокардиограмме. Анализ результатов ЭКГ показал, что удлинение интервала QTc при применении моксифлоксацина составило  $6 \text{ мс} \pm 26 \text{ мс}$  (1,4% по сравнению с начальным уровнем). Поскольку у женщин по сравнению с мужчинами отмечается более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительными к препаратам, которые удлиняют интервал QT. Пациенты пожилого возраста также могут быть более восприимчивыми к ассоциированным с препаратом эффектам относительно интервала QT.

Пациентам, принимающим моксифлоксацин, следует с осторожностью применять препараты, что могут привести к снижению уровня калия (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует с осторожностью назначать моксифлоксацин пациентам с продолжающимися проаритмогенными состояниями (особенно женщинам и пациентам пожилого возраста), такими как острая миокардиальная ишемия или удлинение интервала QT, поскольку это повышает риск развития желудочковых аритмий, включая «пируэтную» желудочковую тахикардию (torsade de pointes) и остановки сердца (см. раздел «Противопоказания»). Степень удлинения интервала QT может повышаться с увеличением концентрации препарата. Поэтому не следует превышать рекомендуемую дозу.

Если во время лечения возникают симптомы аритмии, следует прекратить лечение и сделать ЭКГ.

## Повышенная чувствительность / аллергические реакции

Сообщалось о случаях развития гиперчувствительности и аллергических реакций после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. Анафилактические реакции могут приобретать формы опасного для жизни анафилактического шока даже после первого применения препарата. В случаях клинического проявления тяжелых реакций гиперчувствительности необходимо прекратить прием моксифлоксацина и начать соответствующую терапию (например противошоковое).

#### Тяжелые нарушения функции печени

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводит к печеночной недостаточности (в т. ч. с летальным исходом) (см. раздел «Побочные реакции»). В случае возникновения симптомов фульминантного гепатита, таких как астения, быстро развивается и сопровождается желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатией, пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом перед тем, как продолжать лечение.

В случае возникновения симптомов дисфункции печени необходимо провести анализы функции печени/обследование.

#### Тяжелые буллезные кожные реакции

Сообщалось о тяжелых кожных побочных реакциях (SCARs), включая токсический эпидермальный некролиз (TEN: также известный как синдром Лайелла), синдром Стивенса Джонсона (SJS) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), который может быть угрожающими для жизни или летальными (см. раздел «Побочные реакции»). Во время назначения пациентам моксифлоксацина следует сообщить о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и внимательно следить за этим. Если возникают соответствующие признаки и симптомы, следует немедленно прекратить принимать моксифлоксацин и рассмотреть альтернативное лечение. Если у пациента развились серьезные реакции, такие как SJS, TEN или AGEP на фоне применения моксифлоксацина следует прекратить лечение моксифлоксацином.

#### Пациенты, склонные к развитию судорог

Известно, что хинолоны могут спровоцировать развитие судорожных припадков. Моксифлоксацин следует применять с осторожностью пациентам с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС) или с другими факторами риска, которые могут вызвать судорожные припадки или снизить судорожный порог. В случае возникновения судорог необходимо прекратить применение моксифлоксацина и принять соответствующие меры.

## Периферическая невропатия

У пациентов, принимавших хинолоны, включая моксифлоксацин, наблюдались случаи сенсорной или сенсорно-моторной полинейропатии, что приводит к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости. Пациентам, принимающим моксифлоксацин, рекомендуется сообщить врачу о развитии таких симптомов невропатии, как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, прежде чем продолжать лечение, для предупреждения развития необратимых состояний (см. раздел «Побочные реакции»).

## Реакции со стороны психики

Реакции со стороны психики могут развиваться даже после первого применения хинолонов, включая моксифлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции приводили к возникновению суицидальных мыслей и развития самоагрессии, в том числе попыток самоубийства (см. раздел «Побочные реакции»). В случае возникновения у пациента таких реакций необходимо прекратить применение моксифлоксацина и принять соответствующие меры. Рекомендовано с осторожностью назначать моксифлоксацин пациентам, которые страдают психозами и пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

## Диарея, ассоциированная с применением антибиотиков, включая колит

В связи с применением антибиотиков широкого спектра действия, в том числе моксифлоксацина, сообщалось о возникновении антибиотикоассоциированной диареи (АСД) и антибиотикоассоциированного колита (ААК), включая псевдомембранозный колит и диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, которые по степени тяжести варьируют от легкой диареи до колита с летальным исходом. Поэтому важно учитывать возможность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения моксифлоксацина наблюдается тяжелая диарея. Если подозревается или подтверждается АСД или ААК, лечение противомикробными средствами, включая моксифлоксацин, следует прекратить и немедленно начать соответствующие терапевтические мероприятия. Кроме этого, необходимо принять надлежащие санитарно-эпидемические меры с целью уменьшения риска передачи инфекции. Препараты, подавляющие перистальтику, противопоказаны пациентам, у которых наблюдается серьезная диарея.

## Пациенты с тяжелой миастенией

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью пациентам с миастенией гравис в связи с возможностью обострения симптомов.

## Воспаление сухожилий, разрыв сухожилий

Воспаление и разрыв сухожилия сухожилия (особенно, но не ограничиваясь ахилловым сухожилием), иногда двухстороннего, возможно уже через 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, включая моксифлоксацин, даже в течение 48 часов после начала лечения и, как сообщали, происходит даже до нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия увеличивается у пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек, пациентов с трансплантацией солидных органов и у тех, кто лечился одновременно с кортикостероидами. Поэтому следует избегать одновременного применения кортикостероидов. При первых симптомах тендинита (например, болезненный отек, воспаление) лечение моксифлоксацином следует прекратить и рассматривать альтернативное лечение. Пораженную(и) конечность (ы) следует лечить должным образом (например, иммобилизация). Кортикостероиды не следует применять, если возникают симптомы тендинопатии.

## Пациенты с нарушением функции почек

Следует с осторожностью применять моксифлоксацин пациентам пожилого возраста с расстройствами функций почек, если они не способны поддерживать необходимый объем жидкости в организме, поскольку обезвоживание повышает риск возникновения почечной недостаточности.

## Нарушения со стороны органов зрения

Если наблюдается ухудшение зрения или иное воздействие на органы зрения, следует немедленно обратиться к врачу-офтальмологу (см. разделы «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами», «Побочные реакции»).

## Дисгликемия

Как и при применении всех фторхинолонов, при применении моксифлоксацина наблюдались отклонения от нормы показателей глюкозы в крови, включая гипогликемию и гипергликемию. Среди пациентов, которые применяли моксифлоксацин, дисгликемия развивалась преимущественно у пациентов пожилого возраста, больных диабетом, получавших сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими лекарственными средствами (например сульфонилмочевина) или инсулином. Для пациентов с диабетом рекомендуется тщательное наблюдение уровней глюкозы в крови (см. раздел «Побочные реакции»). Сообщали о случаях гипогликемической комы.

## Профилактика реакций фотосенсибилизации

При применении хинолонов у пациентов отмечаются реакции фотосенсибилизации. Однако исследования показали, что моксифлоксацин отличается более низким риском фотосенсибилизации. Несмотря на это, следует рекомендовать пациентам избегать как ультрафиолетового облучения, так и длительной и/или интенсивного воздействия солнечного света во время лечения моксифлоксацином.

#### Пациенты, страдающие дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с недостаточной активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в семейном или личном анамнезе во время лечения хинолонами имеют склонность к гемолитическим реакциям. Поэтому таким пациентам следует с осторожностью применить моксифлоксацин.

#### Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы и галактозы

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы и галактозы не следует принимать этот препарат. Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

#### Пациенты с воспалительными заболеваниями органов малого таза

Пациентам с осложненным воспалительным заболеванием органов малого таза (например ассоциированным с трубно-яичниковым абсцессом или абсцессом малого таза), для которых считается необходимым проведение внутривенной терапии, лечения моксифлоксацином в форме таблеток, покрытых оболочкой, по 400 мг не рекомендуется.

Воспалительное заболевание органов малого таза может быть вызвано бактерией *Neisseria gonorrhoeae*, резистентной к фторхинолонов. Поэтому в таких случаях эмпирическое применение моксифлоксацина необходимо назначать одновременно с другим соответствующим антибиотиком (например цефалоспорином), если нельзя полностью исключить наличие *Neisseria gonorrhoeae*, резистентной к моксифлоксацину. Если после 3 дней лечения не происходит улучшения клинического состояния, терапию следует пересмотреть.

#### Пациенты со специфическими осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки

Клиническая эффективность внутривенного применения моксифлоксацина в случае лечения тяжелой инфекции, связанной с ожогами, фасцитом и

диабетической стопой, что сопровождается остеомиелитом, не установлена.

### Влияние на биологические тесты

Лечение с применением моксифлоксацина может препятствовать проведению культурального анализа по выявлению *Mycobacterium* spp. в связи с угнетением микробиологического роста, что, в свою очередь, может вызвать ложноотрицательные результаты.

### Пациенты с инфекциями, вызванными метицилинорезистентным золотистым стафилококком (MR3C)

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентным золотистым стафилококком (MR3C). В случае подозреваемого или подтвержденной инфекции, вызванной MR3C, необходимо начать лечение соответствующим антибактериальным средством (см. раздел «Фармакологические свойства»).

### Аневризма и диссекция аорты и регургитация/недостаточность сердечного клапана сердца

Эпидемиологические исследования сообщают о повышенном риске аневризмы и диссекции аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, и регургитации аортального и митрального клапанов после применения фторхинолонов. Сообщалось о случаях аневризмы и диссекции аорты, иногда осложненные разрывом (включая летальные случаи), и о регургитацию/недостаточность любого из клапанов сердца у пациентов, получавших фторхинолоны (см. раздел «Побочные реакции»).

Следовательно, фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза/риск и после рассмотрения других терапевтических вариантов лечения пациентов с положительным семейным анамнезом аневризмы или врожденным пороком сердечных клапанов, или у пациентов с существующим диагнозом аневризмы и/или диссекции аорты, или заболеванием сердечного клапана, или при наличии других факторов риска или благоприятных условий

- как и для аневризмы и диссекции аорты, так и при регургитации/недостаточности сердечного клапана (например, нарушения соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса-Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит) или дополнительно
- при аневризме и диссекции аорты (например, сосудистые расстройства, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный

атеросклероз, или синдром Шегрена) или дополнительно

- при регургитации/недостаточности сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит). Риск аневризмы и диссекции аорты и их разрыв может быть повышен у пациентов, которые одновременно получают системные кортикостероиды.
- В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае острой одышки, нового приступа сердцебиения или развития отека живота или нижних конечностей.

### Дети

Моксифлоксацин вызывает поражение хрящей у молодых животных, поэтому применение препарата детям (в возрасте до 18 лет) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

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

Исследования влияния моксифлоксацина на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами не проводили. Однако фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут приводить к ухудшению способности управлять автотранспортом или работать с другими механизмами через возникновение реакций со стороны центральной нервной системы (например, головокружение, острая временная потеря зрения или острая кратковременная потеря сознания, обморок (см. раздел «Побочные реакции»)). Пациентам следует рекомендовать наблюдать за своей реакцией на моксифлоксацин перед тем, как управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

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

#### Беременность

Безопасность применения моксифлоксацина в период беременности не установлена. Результаты исследований на животных указывают на репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека не установлен.

В связи с риском повреждения фторхинолонами опорных суставов молодых животных (по экспериментальным данным) и с обратными поражениями суставов, описанными у детей, получавших лечение некоторыми

фторхинолонами, моксифлоксацин нельзя назначать беременным женщинам (см. раздел «Противопоказания»).

### Кормление грудью

Моксифлоксацин, как и другие хинолоны, как показано, вызывает поражение в хряще суставов молодых животных. Результаты доклинических исследований свидетельствуют, что небольшое количество моксифлоксацина может проникать в грудное молоко. Нет данных по применению препарата женщинами, которые кормят грудью. Вследствие этого в период кормления грудью применение моксифлоксацина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

### Фертильность

Исследования на животных не выявили влияния на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

### Взрослые

Рекомендуется принимать по 1 таблетке (400 мг) моксифлоксацина в сутки.

Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат можно принимать независимо от времени приема пищи.

### Длительность терапии

Длительность терапии моксифлоксацин в форме таблеток зависит от типа инфекций и составляет:

- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит - 5-10 дней
- внебольничная пневмония - 10 дней
- острый бактериальный синусит - 7 дней
- воспалительные заболевания органов малого таза легкой и средней степени - 14 дней.

По данным клинических исследований продолжительность лечения моксифлоксацином в форме таблеток составляла до 14 дней.

### *Ступенчатая (внутривенная пероральная) терапия*

Во время клинических исследований ступенчатой терапии большинство пациентов переходила из внутривенного на пероральный путь введения моксифлоксацина в течение 4 дней (внебольничная пневмония) или 6 дней

(осложненные инфекции кожи и подкожных тканей). Рекомендуемая общая продолжительность лечения моксифлоксацином в форме раствора и таблеток составляет 7-14 дней для внебольничных пневмоний и 7-21 день для осложненных инфекций кожи и подкожных тканей.

Превышать указанную дозу (400 мг 1 раз в сутки) и продолжительность лечения для каждого показания не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста / пациенты с низкой массой тела

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста / пациентов с низкой массой тела не нужна.

#### *Нарушение функции печени*

Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется (см. Также раздел «Особенности применения»).

#### *Почечная недостаточность*

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (в том числе при КК 2), а также для пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

## **Дети**

### Дети

Моксифлоксацин вызывает поражение хрящей у молодых животных, поэтому применение препарата детям (в возрасте до 18 лет) противопоказано (см. «Противопоказания»).

## **Передозировка**

В случае случайной передозировки никакие специфические мероприятия не требуются. В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию и ЭКГ-мониторинг в связи с возможностью удлинения интервала QT.

Одновременное применение активированного угля с дозой моксифлоксацина 400 мг перорально приведет к сокращению системной доступности лекарственного средства более чем на 80 %. В случае передозировки в результате перорального приема лекарственного средства применение активированного угля на

начальной стадии абсорбции может быть эффективным для предотвращения увеличению системного действия моксифлоксацина.

## Побочные реакции

Ниже приведены побочные реакции, полученные на основании всех клинических исследований с применением моксифлоксацина 400 мг (пероральная и ступенчатая терапия) и их частота. Побочные реакции, приведенные в колонке «частые», наблюдались с частотой менее 3%, за исключением тошноты и диареи.

В каждой группе нежелательные явления определены в порядке убывания их тяжести. Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), редко (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и частота неизвестна (нельзя оценить из-за имеющихся данных).

Таблица 3.

Классы систем органов (MedDRA)	Побочные реакции
Инфекционные осложнения	Суперинфекция, которая возникла вследствие бактериальной или грибковой резистентности, например оральный или вагинальный кандидоз
Со стороны крови и лимфатической системы	Анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, эозинофилия, удлинение протромбинового времени/увеличение МНО (международного нормализованного отношения) Повышение уровня протромбина/уменьшение МНО, агранулоцитоз), панцитопения

<p>Со стороны иммунной системы</p>	<p>Аллергические реакции (см. раздел «Особенности применения»)</p> <p>Анафилаксия, включая редкие случаи шок (угрожающий жизни), аллергический отек/ ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни) (см. раздел «Особенности применения»)</p>
<p>Со стороны эндокринной системы</p>	<p>Синдром неадекватной секреции диуретического гормона (SIADH)</p>
<p>Со стороны обмена веществ и питания</p>	<p>Гиперлипидемия</p> <p>Гипергликемия, гиперурикемия</p> <p>Гипогликемия, гипогликемическая кома</p>
<p>Нарушения психики*</p>	<p>Реакции тревожности, повышение психомоторной активности / возбуждения</p> <p>Лабильность настроения, депрессия (в редких случаях с возможной самоагрессией, такой как суицидальные идеи / мысли или попытки самоубийства) (см. раздел «особенности применения»), галлюцинации, делирий</p> <p>Деперсонализация, психотические реакции (с возможной самоагрессией, такой как суицидальные идеи / мысли или попытки самоубийства) (см. раздел "особенности применения"»</p>

<p>Со стороны нервной системы*</p>	<p>Головная боль, головокружение</p> <p>Парестезии / дизестезии, нарушения вкуса (включая агевзию в редких случаях), спутанность сознания и потеря ориентации, расстройства сна (преимущественно бессонница), тремор, вертиго, сонливость</p> <p>Гипестезия, нарушения обоняния (включая потерю обоняния), патологические сновидения, нарушение координации (включая расстройство походки вследствие головокружения или вертиго), судорожные припадки с различными клиническими проявлениями (в том числе grand mal припадки) (см. раздел «Особенности применения»), нарушения внимания, расстройства речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия.</p> <p>Гиперестезия</p>
<p>Со стороны органов зрения*</p>	<p>Нарушения зрения, включая диплопию и нечеткость зрения (особенно во время реакций со стороны ЦНС) (см. раздел "особенности применения")»</p> <p>Фотофобия</p> <p>Транзиторная потеря зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС) (см. разделы «Особенности применения» и «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»), увеит и билатеральная острая транслюминация радужки</p>
<p>Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*</p>	<p>Звон в ушах, нарушение слуха включая глухоту (обычно обратимую).</p>

<p>Со стороны сердца**</p>	<p>Удлинение интервала QT у пациентов с гипокалиемией (см. разделы «Особенности применения» и «Противопоказания»)</p> <p>Удлинение QT-интервала (см. раздел «Особенности применения»), усиленное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия.</p> <p>Желудочковые тахиаритмии, обморок (то есть острая и кратковременная потеря сознания)</p> <p>Неспецифические аритмии, «пируэтная» желудочковая тахикардия (torsade de pointes), остановка сердца (см. раздел «Особенности применения»)</p>
<p>Со стороны сосудов**</p>	<p>Вазодилатация</p> <p>Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия</p> <p>Васкулит</p>
<p>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</p>	<p>Одышка (включая астматическое состояние)</p>
<p>Со стороны пищеварительного тракта</p>	<p>Тошнота, рвота, боль в животе, диарея</p> <p>Снижение аппетита и уменьшение употребления пищи, запор, диспепсия, флатуленция, гастрит, повышение уровня амилазы.</p> <p>Дисфагия, стоматит, ассоциированный с применением антибиотика колит (включая псевдомембранозный колит, редких случаях ассоциированный с угрожающими для жизни осложнениями) (см. раздел «Особенности применения»)</p>

<p>Со стороны печени и желчевыводящих путей</p>	<p>Повышение уровня трансаминаз</p> <p>Нарушения функции печени (включая повышение ЛДГ (лактатдегидрогеназы)), повышение уровня билирубина, повышение ГГТП (гамма-глутамил-транспептидазы), повышение в крови уровня щелочной фосфатазы</p> <p>Желтуха, гепатит (преимущественно холестатический).</p> <p>Фульминантный гепатит, потенциально может привести к развитию опасной для жизни печеночной недостаточности (в т. ч. с летальным исходом) (см. раздел «Особенности применения»)</p>
<p>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</p>	<p>Зуд, высыпания, крапивница, сухость кожи</p> <p>Буллезные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально угрожающие жизни) (см. раздел «Особенности применения»)</p> <p>Острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)</p>

<p>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*</p>	<p>Артралгия, миалгия</p> <p>Тендинит (см. раздел "особенности применения"), подергивание мышц, судороги мышц, Мышечная слабость</p> <p>Разрыв сухожилий (см. раздел «Особенности применения») артриты, ригидность мышц, обострение симптомов myasthenia gravis (см. раздел «Особенности применения»)</p> <p>Рабдомиолиз</p>
<p>Со стороны почек и мочевыводящих путей</p>	<p>Дегидратация</p> <p>Нарушение функции почек (включая увеличение азота мочевины и креатинина плазмы крови), почечная недостаточность</p>
<p>Общие расстройства*</p>	<p>Общая слабость (в основном астения или утомляемость), ощущение боли (включая боль в пояснице, грудной клетке, боль в конечностях, болезненность в проекции малого таза) гипергидроз</p> <p>Отек</p>

В редких случаях после лечения другими фторхинолонами были зарегистрированы следующие побочные реакции, которые могли бы, возможно, также наблюдаться при применении моксифлоксацина: повышение внутричерепного давления (включая идиопатической внутричерепной гипертензией), гипернатриемия, гиперкальциемия, гемолитическая анемия, рабдомиолиз, реакции фотосенсибилизации (см. раздел «Особенности применения»).

\* Очень редкие случаи длительных (до месяцев или лет) инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, влияющих на

несколько, иногда множественных, систем органов (включая реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, невропатии, связанные с парестезией, депрессией, усталостью, нарушением памяти, нарушениями сна и нарушениями слуха, зрения, вкуса и запаха), были зафиксированы в связи с применением хинолонов и фторхинолонов в некоторых случаях, независимо от ранее существующих факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).

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

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

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

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 7 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке из картона.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

ЧАО "Технолог".

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

20300, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.

**Источник инструкции**

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