

## **Состав**

*действующее вещество:* моксифлоксацин;

1 таблетка содержит 400 мг моксифлоксацина в виде моксифлоксацина гидрохлорида;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат;

*оболочка:* гипромеллоза, макрогол, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* темно-розовые, покрытые пленочной оболочкой, двояковыпуклые, капсулоподобные таблетки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные средства для системного применения. Антибактериальные средства группы хинолонов.

Код АТХ J01M A14.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Моксифлоксацин - 8-метоксифторхинолоновый препарат 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 C8-метокси остаток способствует улучшению активности и ослабляет селекцию резистентных мутантов грамположительных бактерий по

сравнению с C8-N остатком. Наличие большого дициклоаминового остатка в C-7 положении предотвращает активного оттока, связанном с генами *porA* или *pmrA*, которые обнаружены в некоторых грамположительных бактерий.

Моксифлоксацин обладает зависимой от концентрации бактерицидной активностью. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК), как правило, соответствуют МПК (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 возвращалась в пределы нормы на протяжении двух 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 обоих типов II топоизомеразы: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Моксифлоксацин является слабым субстратом для механизмов активного оттока в грамположительных микроорганизмов.

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 хинолонов, 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).

| Микроорганизм                   | Чувствителен                              | Резистентный                |
|---------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Staphylococcus spp.             | $\leq 0,5$ мг/л;<br>$\square \geq 24$ мм; | $> 1$ мг/л;<br>$< 21$ мм;   |
| S. pneumoniae                   | $\leq 0,5$ мг/л;<br>$\square \geq 22$ мм; | $> 0,5$ мг/л;<br>$< 22$ мм; |
| Streptococcus, групи A, B, C, G | $\leq 0,5$ мг/л;<br>$\square \geq 18$ мм; | $> 1$ мг/л;<br>$< 15$ мм;   |
| H. influenzae                   | $\leq 0,5$ мг/л;<br>$\square \geq 25$ мм; | $> 0,5$ мг/л;<br>$< 25$ мм; |
| M. catarrhalis                  | $\leq 0,5$ мг/л;<br>$\square \geq 23$ мм; | $> 0,5$ мг/л;<br>$< 23$ мм; |
| Enterobacteriaceae              | $\leq 0,5$ мг/л;<br>$\square \geq 20$ мм; | $> 1$ мг/л;<br>$< 17$ мм;   |
| Точки, не связанные с видом *   | $\leq 0,5$ мг/л                           | $> 1$ мг/л                  |

(\*) Точки, не связанные с видом, были определены главным образом на основании данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависящие 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 изменяться 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 вопросом.

### **Чувствительны виды**

#### Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (\*) (чувствительный к метициллину)

*Streptococcus agalactiae* (группа B)

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

*Streptococcus pneumoniae* (\*)

*Streptococcus pyogenes* (\*) (группа A)

*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 с возможной приобретенной резистентностью**

#### Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Enterococcus faecalis* (\*)

*Enterococcus faecium* (\*)

*Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентный) (+)

#### 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 во время клинических исследований 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. Биодоступность достигает почти 91%.

В диапазоне доз 50-800 мг при однократном приеме и в дозе 600 мг в течение 10 суток фармакокинетика линейная. Равновесное состояние достигается в течение трех дней. После приема внутрь 400 мг максимальная концентрация в крови достигается в течение 0,5-4 ч и составляет 3,1 мг/л. Максимальная и минимальная концентрация в плазме крови в равновесном состоянии (400 мг 1 раз в сутки) составляют 3,2 и 0,6 мг/л соответственно.

### 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 моксифлоксацина.

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

| Ткань                         | Концентрация | Местный уровень -<br>уровень в плазме крови |
|-------------------------------|--------------|---------------------------------------------|
| Плазма                        | 3,1 мг/л     |                                             |
| Слюна                         | 3,6 мг/л     | 0,75-1,3                                    |
| Содержание пузыря             | 1,6(1) мг/л  | 1,7(1)                                      |
| Слизистая оболочка<br>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          |
| Гайморовых пазух             | 7,5 мг/кг     | 2,0          |
| Етмоидальни пазухи           | 8,2 мг/кг     | 2,1          |
| Назальные полипы             | 9,1 мг/кг     | 2,6          |
| Интерстициальная жидкость    | 1,0(2) мг/л   | 0,8-1,4(2,3) |
| Женские половые органы *     | 10,2(4) мг/кг | 1,72(4)      |

(\*) В введение разовой дозы 400 мг.

(1) 10 часов после введения.

(2) Свободная концентрация.

(3) От 3 часов до 36 часов после введения дозы.

(4) 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 сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). M1 и M2 есть только метаболитами, релевантными для человека, оба они являются микробиологически неактивными. Во время исследований in vitro и клинических исследований фазы I не наблюдалось метаболической фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами, задействованными в биотрансформации фазы I при участии ферментов системы цитохрома P450. Признаков окислительного метаболизма нет.

### Выведение

Период полувыведения моксифлоксацина 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 про частичную канальцевую реабсорбцию моксифлоксацина 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%. Одновременное назначение

ранитидина и пробенецида не меняет почечный клиренс моксифлоксацина.

*Фармакокинетика у различных групп пациентов.*

Пациенты пожилого возраста и пациенты с низкой массой тела

Сообщалось, что у здоровых добровольцев с низкой массой тела (в частности у женщин) и у здоровых добровольцев пожилого возраста наблюдали высокую концентрацию моксифлоксацина 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 М2 (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 Чайлд - Пью), невозможно определить, есть ли разница по сравнению со здоровыми добровольцами. Нарушение функции печени было связано с большим действием М1 в плазме крови, тогда как действие исходного лекарственного вещества была сравнимой с действием у здоровых добровольцев. Достаточного опыта клинического применения моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции печени.

## **Показания**

Лечение следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами (см. Разделы «Фармакологические свойства», «Особенности применения», «Побочные реакции»), у пациентов в возрасте от 18 лет.

Моксифлоксацин следует назначать только тогда, когда применение антибактериальных средств, которые обычно рекомендуют для нижеуказанных показаний, считается нецелесообразным:

- острый бактериальный синусит;
- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит.

Моксифлоксацин следует назначать только тогда, когда применение антибактериальных средств, которые обычно рекомендуют для начального лечения нижеперечисленных показаний, считается нецелесообразным или было неэффективным:

- внебольничная пневмония, за исключением внебольничной пневмонии с тяжелым течением;
- воспалительные заболевания органов малого таза легкой и умеренной степени (такие как инфекционное поражение верхнего отдела половой системы у женщин, в том числе сальпингит и эндометрит), не ассоциированных с tuboовариальным абсцессом или абсцессами органов малого таза.

Таблетированная форма препарата Мофлакса не рекомендуется для применения в качестве монотерапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза легкой и умеренной степени, но может применяться в комбинации с другими соответствующими антибактериальными средствами (например с цефалоспоридами) из-за растущей резистентности моксифлоксацина к *Neisseria gonorrhoeae* (за исключением моксифлоксацинрезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*) (см. разделы «Фармакологические свойства», «Особенности применения»).

Таблетированную форму препарата Мофлакса можно применять для окончания курса лечения, в котором начальная терапия парентеральной формой препарата Мофлакса была эффективной и предназначена по таким показаниям:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и подкожных тканей.

Таблетированная форма препарата Мофлакса не рекомендуется для начального лечения любых инфекций кожи и подкожных тканей или в случае тяжелого течения внебольничных пневмоний.

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

## **Противопоказания**

- известная гиперчувствительность 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»);

- заболевания сухожилий, связанные с лечением хинолонами, в анамнезе;
- врожденное или диагностировано приобретенное удлинение интервала QT;
- нарушение электролитного баланса, в частности, при нескорректированный гипокалиемии;
- клинически значимая брадикардия;
- клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка;
- симптоматические аритмии 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 моксифлоксацина также противопоказано при нарушении функции печени (класс C по классификации Чайлда - Пью) и повышенного уровня трансаминаз (в 5 раз выше верхней границы нормы).

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

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 «пируэт» желудочковой тахикардии (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, дофетилида, ибутилид);
- антипсихотические препараты (например фенотиазины, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультопридом);
- трициклические антидепрессанты;
- некоторые противомикробные средства (саквинавир, спарфлоксацин, эритромицин для внутривенного введения, пентамидин, противомалярийные препараты, в частности галофантрин);
- некоторые антигистамины (терфенадин, астемизол, мизоластин);

- другие (цизаприд, винкамин в/в., Бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим препараты, 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, содержащих биваленты или трехвалентный катионы (таких как антациды, содержащие магний или алюминий, диданозин в таблетках, сукральфат и средства, содержащие железо или цинк), и моксифлоксацином необходимый интервал около 6 часов.

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

Сообщалось, что после многократного применения моксифлоксацина у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение максимальной концентрации дигоксина приблизительно 30% в равновесном состоянии без влияния на AUC (площадь под кривой соотношения «концентрация-время») или на более низкие уровни. Следовательно, потребности в меры мероприятий при одновременном приеме дигоксина нет.

Имеются сообщения, что во время исследований с участием добровольцев, больных диабетом, одновременное применение моксифлоксацина внутрь и глибенкламида приводило к снижению концентрации глибенкламида в пиковом уровне примерно на 21%. Комбинация глибенкламида с моксифлоксацином теоретически может привести к незначительной кратковременной гипергликемии. Однако изменения фармакокинетики, наблюдаемые не приводили к изменениям фармакодинамических параметров (уровень глюкозы в крови, уровень инсулина). Таким образом, клинически релевантной взаимодействия между моксифлоксацином и глибенкламидом не обнаружено.

#### Изменение значения международного нормализованного отношения (МНО)

У пациентов, получавших 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 инфицирования или лечение отклонения показателя МНО (международного нормализованного отношения). В качестве меры предосторожности возможен частый мониторинг МНО. В случае необходимости следует провести надлежащее корректировки дозы приема 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 Р450 у человека подтвердили вышесказанное. Учитывая указанные результаты, метаболическое взаимодействие через ферменты цитохрома Р450 маловероятно.

#### Взаимодействие с пищевыми и молочными продуктами

Абсорбция моксифлоксацина не зависит от приема пищи (включая молочные продукты). Несмотря на это, моксифлоксацин может применяться независимо от приема пищи.

### **Особенности применения**

Необходимо избегать применения моксифлоксацина пациентам, которые ранее имели серьезные побочные реакции при применении препаратов, содержащих хинолон или фторхинолон (см. Раздел «Побочные реакции»). Лечение таких пациентов моксифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза/риск (см. Раздел «Противопоказания»).

#### Повышенная чувствительность/аллергические реакции

Сообщалось о гиперчувствительности и аллергические реакции на фторхинолоны, включая моксифлоксацин, после первого применения. Анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока даже после первого применения. В этих случаях клинических проявлений тяжелых реакций гиперчувствительности следует прекратить прием препарата и начать соответствующую терапию (например противошоковое).

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

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов возможно увеличение интервала QT на ЭКГ. Анализ результатов ЭКГ, полученных в рамках программы клинических исследований, показал, что удлинение интервала QT при применении моксифлоксацина составило  $6 \text{ мс} \pm 26 \text{ мс} - 1,4\%$  по сравнению с исходным уровнем.

У женщин отмечается длиннее интервал QT по сравнению с мужчинами, они могут оказаться более чувствительными к препаратам, которые удлиняют интервал QT. Пациенты пожилого возраста также могут быть более восприимчивыми к ассоциированным с препаратом воздействиям на интервал QT.

Пациентам, принимающим моксифлоксацин, следует с осторожностью применять препараты, которые 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 может приводить к повышению риска развития желудочковых аритмий, включая «пируэт» желудочковой тахикардии (torsade de pointes), и остановки сердца (см. раздел «Противопоказания»). Степень удлинения интервала QT может повышаться с повышением концентрации препарата. Поэтому не следует превышать рекомендуемую дозу.

Необходимо взвесить пользу от лечения моксифлоксацином, особенно в случаях инфекций легкой степени, согласно информации, изложенной в разделе «Особенности применения».

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

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

Эпидемиологические исследования свидетельствуют 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 про регургитацию/недостаточность любого из клапанов сердца у пациентов, получавших фторхинолоны (см. Раздел «Побочные реакции»). Поэтому фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения

польза/риск и рассмотрения других терапевтических возможностей для пациентов с аневризмой в анамнезе или врожденным пороком сердечных клапанов, или для пациентов с диагностированной аневризмой аорты и/или диссекции аорты, или заболеванием сердечного клапана, или при наличии других факторов риска или благоприятных условий

- как и для аневризма аорты и диссекции аорты, так и при регургитации/недостаточность сердечного клапана (например, нарушение соединительной ткани, такие как синдром Марфана или синдром Элерса - Данлоса, синдром Тернера, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит) или дополнительно
- при аневризме и диссекции аорты (например, сосудистые расстройства, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточных 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 возникновения внезапной абдоминальной боли, боли в груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу за неотложной помощью.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае острой одышки, нового нападения сердцебиение или развитие отека живота или нижних конечностей.

#### 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»). Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу перед тем, как продолжать лечение, если развиваются такие признаки и симптомы фульминантного гепатита, сопряженное с желтухой астения, быстро развивается, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночная энцефалопатия.

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

#### Кожные побочные реакции

При применении моксифлоксацина сообщалось про кожные побочные реакции (ТШПР), включая токсический эпидермальный некролиз (ТЕН: также известный

как синдром Лайелла), синдром Стивенса - Джонсона (ССД) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ГГЕП), которые могут угрожать жизни или привести к летальному исходу (см. раздел «Побочные реакции»). При назначении пациенту следует сообщить о признаках и симптомах ТШПР и тщательно наблюдать за ними. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, применение моксифлоксацина следует немедленно прекратить и рассмотреть возможность альтернативного лечения. Если у пациента развилась такая серьезная реакция, как ССД, ТЕН или ГГЕП во время применением моксифлоксацина, ни в коем случае не следует возобновлять лечение моксифлоксацином.

#### Пациенты, склонные к развитию судорог

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

#### Длительные, приводящие к недееспособности и потенциально необратимые серьезные побочные реакции

Сообщалось об очень редких случаях длительных (месяцы или годы), которые привели к недееспособности, и потенциально необратимых серьезных побочных реакций лекарственных средств, влияющих на различные, иногда несколько, системы организма (опорно-двигательная, нервная, психическая и сенсорная системы) пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны независимо от возраста и имеющиеся факторы риска. Моксифлоксацин следует немедленно прекратить при первых признаках или симптомах любой серьезной побочной реакции, а пациентам следует обратиться к врачу за консультацией.

#### Периферическая полинейропатия

У пациентов, принимавших хинолоны и фторхинолоны сообщалось о случаях сенсорной или сенсорно-двигательной полинейропатии, что приводит к парестезии, гипостезии, дизестезии или слабости. С целью предотвращения развития потенциально необратимого состояния при развитии таких симптомов невропатии, как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, пациентам, которые получают моксифлоксацин, следует сообщить об этом врачу, прежде чем продолжать лечение (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### Со стороны психики

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 частности попыток самоубийства (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае возникновения у пациента таких реакций необходимо прекратить применение моксифлоксацина и принять соответствующие меры.

Рекомендуется с осторожностью назначать моксифлоксацин пациентам, страдающим психозами, или 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 антибиотикосоциированной диареи (ААД) и антибиотикосоциированного колита (ААК), включая псевдомембранозный и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, которые по степени тяжести варьируют от умеренной диареи до колита с летальным исходом. Поэтому важно учесть этот диагноз у пациентов, у которых во время или после применения моксифлоксацина наблюдается тяжелая диарея. При подозрении или подтверждении ААД или ААК лечения антибактериальными средствами, включая моксифлоксацин, следует прекратить и немедленно принять соответствующие терапевтических мероприятий. К тому же, необходимо принять надлежащие санитарно-эпидемических мероприятий с целью уменьшения риска передачи заболевания. Препараты, подавляющие перистальтику, противопоказаны пациентам, у которых наблюдается серьезная диарея.

#### Пациенты миастенией гравис

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

#### Воспаление и разрыв сухожилия

Воспаление и разрыв сухожилия (особенно ахиллова сухожилия), иногда билатеральные, могут наблюдаться в случае лечения с применением хинолонов и фторхинолонов даже в течение первых 48 часов от начала лечения. Сообщалось также о таких случаях, наблюдавшиеся через несколько месяцев после прекращения лечения. Во время терапии хинолонами, в том числе моксифлоксацином, существует повышенный риск развития воспаления и разрыва сухожилий, в том числе у пациентов пожилого возраста, пациентов с

нарушением функции почек, пациентов с трансплантированными твердыми органами и больных, получающих терапию кортикостероидами. Поэтому следует избегать одновременного применения с кортикостероидами.

При первых симптомах тендинита, как болевой отек или воспаление следует прекратить лечение моксифлоксацином и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженной (-ым) конечности (ями) обеспечить надлежащее лечение (например, иммобилизацию). Не следует применять кортикостероиды при признаках тендинопатии.

#### Пациенты с нарушением функции почек

Следует с осторожностью применять моксифлоксацин пациентам пожилого возраста с нарушениями функции почек, если они не могут обеспечить прием достаточного количества жидкости, так как обезвоживание может повысить риск возникновения почечной недостаточности.

#### Со стороны органов зрения

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

#### Профилактика реакций фотосенсибилизации

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

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

Пациенты с семейным или личным анамнезом недостаточной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при лечении хинолонами имеют склонность к гемолитическим реакциям. Поэтому таким пациентам следует с осторожностью применять моксифлоксацин.

#### Информация о вспомогательные вещества

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы и галактозы не следует принимать этот препарат.

## Пациенты с воспалительным заболеванием 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 Мофлакса 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 невозможно полностью исключить наличие *Neisseria gonorrhoeae*, резистентной к моксифлоксацину.

Если после 3 дней лечения не происходит улучшения клинического состояния, лечение следует пересмотреть.

## Дети

Моксифлоксацин вызывает поражения хрящей у молодых животных, поэтому применение препарата детям (в возрасте до 18 лет) противопоказано.

## Пациенты с инфекциями, вызванными метициллин золотистым стафилококком (MRSA)

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных метициллин- резистентным золотистым стафилококком (MRSC). В случае подозреваемого или подтвержденной инфекции, вызванной MRSC, необходимо начать лечение соответствующим антибактериальным средством (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

## Пациенты со специфическими осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки

Клиническая эффективность внутривенного применения моксифлоксацина при лечении тяжелой инфекции, связанной с ожогами, фасцитом и диабетической стопой, сопровождающееся 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 привести к ошибке негативных результатов в образцах от больных, которые на данный момент

принимают моксифлоксацин.

### Дисгликемия

Как и при применении других фторхинолонов, при применении моксифлоксацина наблюдались отклонения уровней глюкозы в крови, включая гипогликемию и гипергликемию, обычно у пациентов с диабетом, попутно пероральные гипогликемические средства (например, глибенкламид) или инсулин. Сообщалось о случаях гипогликемической комы. Пациентам с диабетом рекомендуется тщательное наблюдение уровней глюкозы в крови (см. Раздел «Побочные реакции»).

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

Исследований влияния моксифлоксацина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводили. Однако фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут вызвать ухудшение способности управлять автотранспортом или другими механизмами из-за возникновения реакций со стороны центральной нервной системы (таких как головокружение, острая временная потеря зрения, см. Раздел «Побочные реакции») или острой кратковременной потери сознания (обморок см. раздел «Побочные реакции»). Пациентам следует рекомендовать наблюдать за своей реакцией на моксифлоксацин перед тем, как управлять автотранспортом или работать с 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 (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Потенциальный риск для человека не установлена.

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 хрящей суставов молодых животных. Результаты доклинических исследований свидетельствуют, что небольшое количество моксифлоксацина может попадать в грудное молоко. Нет данных по применению моксифлоксацина в период кормления грудью. В результате в период кормления грудью применение моксифлоксацина противопоказано (см. «Противопоказания»).

### Фертильность

Исследования на животных не выявили ухудшения фертильности (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

## **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 приема пищи.

### Длительность терапии

Длительность терапии таблетированной формой препарата Мофлакса зависит от типа инфекций и составляет:

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

### Ступенчатая (внутривенная и пероральная) терапия

Сообщалось, что во время 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 таблетками и раствором моксифлоксацина 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»).

### Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек от легкой до тяжелой степени (в том числе при клиренсе креатинина  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а также для пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

### **Дети**

Моксифлоксацин противопоказан детям (в возрасте до 18 лет). Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина детям не установлены (см. Также раздел «Противопоказания»).

### **Передозировка**

В случае случайной передозировки не рекомендуется никаких специфических мероприятий. 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 приема лекарственного средства применение активированного угля на начальной стадии абсорбции может быть эффективным для предотвращения увеличения системного действия моксифлоксацина.

### **Побочные реакции**

Ниже приведены побочные эффекты, полученные из всех клинических исследований с применением моксифлоксацина 400 мг (только в/в терапия, ступенчатая терапия [в/в и пероральная] и пероральная терапия) и постмаркетинговых отчетов. Побочные реакции классифицированы в

соответствии с частотой их появления. Все побочные реакции наблюдались с частотой менее 3%, за исключением тошноты и диареи. В каждой группе побочные явления указанные в порядке уменьшения их серьезности. Частота определяется следующим образом: часто > 1% <10%, нечасто > 0,1% <1%, редко > 0,01% <0,1%, очень редко <0,01%.

| Классы систем органов (MedDRA)                | Часто                                                                                                                      | Нечасто                                                                                                          | Редко                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекционные осложнения                       | Суперинфекция, возникшей вследствие бактериальной или грибковой резистентности, например оральный или вагинальный кандидоз |                                                                                                                  |                                                                                                                                                              |
| Со стороны кровеносной и лимфатической систем |                                                                                                                            | Анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, эозинофилия.<br><br>Удлинение ПВ/увеличение МНО |                                                                                                                                                              |
| Со стороны иммунной системы                   |                                                                                                                            | Аллергические реакции (см. Раздел «Особенности применения»)                                                      | Анафилаксия, включая редкие случаи шока (угрожающее жизни), аллергический отек/ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни) |
| Со стороны эндокринной системы                |                                                                                                                            |                                                                                                                  |                                                                                                                                                              |

|                                 |                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушение метаболизма и питания |                               | Гиперлипидемия                                                                                                                                                                                        | Гипергликемия, гиперурикемия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Со стороны психики *            |                               | Реакции тревожности, повышение психомоторной активности/возбуждение                                                                                                                                   | Лабильность настроения, депрессия: редко с возможной самоагрессии, такой как суицидальные идеи/мысли или попытки самоубийства, см. «Особенности применения». галлюцинации                                                                                                                                                                                                                                              |
| Со стороны нервной системы *    | Головная боль, головокружение | Парестезии/дизестезия<br><br>Нарушение вкуса (включая агевзия в редких случаях).<br><br>Спутанность сознания и дезориентация, нарушение сна (преимущественно бессонница), тремор, вертиго, сонливость | Гипестезия, нарушения обоняния (включая потерю обоняния). Патологические сновидения, нарушения координации (включая расстройство походки вследствие запамороченняабо вертиго), судорожные припадки с различными клиническими проявлениями, в том числе большие эпилептические припадки, см. «Особенности применения»<br><br>Нарушение внимания, расстройства речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия |

|                                                      |                                                                                                            |                                                                                                                                  |                                                                                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны органов зрения *                          |                                                                                                            | Нарушение зрения, включая диплопию и нечеткость зрения, особенно во время реакций со стороны ЦНС, см. «Особенности применения»   |                                                                                       |
| Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата * |                                                                                                            |                                                                                                                                  | Звон в ушах, нарушение слуха включая глухоту (обычно обратную)                        |
| Со стороны сердца **                                 | Удлинение QT-интервала у больных с гипокалиемией см. разделы «Особенности применения» и «Противопоказания» | Удлинение QT-интервала, см. «Особенности применения»<br>Усиленное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия. | Желудочковые тахикардии, обмороки (то есть острая и кратковременная потеря сознания). |
| Со стороны сосудов                                   |                                                                                                            | Вазодилатация                                                                                                                    | Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия                                     |

|                                                                      |                                       |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                                       | Одышка (включая астматический состояние)                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |
| Со стороны пищеварительной системы                                   | Тошнота, рвота, боль в животе, диарея | Ухудшение аппетита и уменьшению употребления пищи, запор, диспепсия, флатуленция, гастроэнтерит, повышение уровня амилазы                                                                        | Дисфагия, стоматит, антибиотико-ассоциированный колит, включая псевдомембранозный колит, в редких случаях угрожающими жизни осложнениями |
| Гепатобилиарной нарушения                                            | Повышение уровня трансаминаз          | Нарушение функции печени (включая повышение ЛДГ (лактатдегидрогеназы)), повышение уровня билирубина, повышение ГГТП (гамма-глутамил-транспептидазы), повышение в крови уровня щелочной фосфатазы | Желтуха, гепатит (преимущественно холестатический)                                                                                       |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки                                |                                       | Зуд, сыпь, крапивница, сухость кожи                                                                                                                                                              |                                                                                                                                          |

|                                          |  |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                 |
|------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны опорно-двигательной системы * |  | Артралгия, миалгия                                                                                                                                                                | Тендинит, повышенный тонус мышц, судороги, мышечная слабость                                                    |
| Со стороны почек и мочевыводящих путей   |  | Дегидратация                                                                                                                                                                      | Нарушение функции почек (включая увеличение азота мочевины и креатинина плазмы крови), почечная недостаточность |
| Общие положения *                        |  | Общая слабость (в основном астения или усталость), ощущение боли (включая боль в пояснице, грудной клетке, боль в конечностях, болезненность в проекции малого таза), гипергидроз |                                                                                                                 |

(\*) Очень редко сообщалось о случаях длительных (месяцы или годы), таких, которые привели к потере дееспособности и потенциально необратимых серьезных побочных реакций лекарственных средств, влияющих на несколько, иногда много, систем органов и органов чувств (включая такие реакции, как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, связанные с парестезии нейропатии, депрессия, усталость, нарушение памяти, нарушение сна и нарушения слуха, зрения, вкуса и обоняния) в связи с применением хинолонов и фторхинолонов в некоторых случаях независимо от имеющихся факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).

В редких случаях после лечения другими фторхинолонами были зарегистрированы такие побочные реакции, которые могли бы, возможно, также наблюдаться при применении моксифлоксацина: повышение внутричерепного давления (включая идиопатической внутричерепной гипертензии),

гипернатриемия, гиперкальциемия, гемолитическая анемия, фотосенсибилизация (см. Раздел «Особенности применения»).

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

### Отчет об ожидаемых побочных реакциях

Отчетность о предполагаемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Информацию о любых предполагаемых побочных реакциях следует подавать в соответствии с требованиями законодательства.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги. Для лекарственного средства не требуются специальные температурные условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 5 таблеток в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

1. КРКА, д.д., Ново место.
2. КРКА-Фарма д.о.о.
3. ТАД Фарма ГмбХ.

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

1. Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.
2. В. Холевца 20/Е, 10450 Ястребарско, Хорватия.
3. Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, 27472 Куксхавен, Германия.

### **Источник инструкции**

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