

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
Здравоохранения Украины
23.04.2020 № 945
Регистрационное удостоверение
№ UA/18049/01/01

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства здравоохранения
Украины
09.09.2020 № 2069

ИНСТРУКЦИЯ
для медицинского применения лекарственного средства

АТОВАКС®
(АТОВАХ®)

Состав:

действующее вещество: моксифлоксацин (moxifloxacin);

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорида в пересчете на моксифлоксацин 400 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят (тип А), повидон К 29/32, магния стеарат, покрытие Opadry 03F84827 розовый*;

*Opadry 03F84827 розовый: гипромелоза, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172), полиэтиленгликоль, тальк.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, капсуловидной формы, гладкие с обеих сторон.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

In vitro моксифлоксацин эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено ингибированием обоих типов II топоизомераз (ДНК-гираза и топоизомераз IV), необходимых для репликации, транскрипции и восстановления бактериальной ДНК.

Считают, что остаток С8-метокси способствует активности и ослабляет селекцию резистентных мутантов грамположительных бактерий по сравнению с остатком С8-Н. Наличие большого бициклоаминового остатка в положении С-7 предотвращает активный отток, связанный с генами *norA* или *pmrA*, обнаруженных в некоторых грамположительных бактерий.

Фармакодинамические исследования указывают на то, что моксифлоксацин имеет зависимую от концентрации бактерицидную активность. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) обычно 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* та *Peptostreptococcus*. Наблюдалось повышение количества *Bacteroides fragilis*. Количество указанных выше микроорганизмов возвращалось в пределы нормы на протяжении двух недель.

Механизм резистентности

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 топоизомераз, ДНК-гираза и топоизомеразы IV. Моксифлоксацин является слабым субстратом для механизмов активного оттока у 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

Таблица 1

Клинические МИК и контрольные точки дисковой диффузии для моксифлоксацина (01.01.2011) по данным EUCAST (Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности)

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 связаны 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 изменяться в зависимости от географического расположения региона и в течение времени, определенного для определенных видов микроорганизмов. Желательно иметь доступ к информации о локальной 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 лекарственного средства по меньшей мере на некоторые виды инфекционных возбудителей остается под вопросом.

Чувствительны виды

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (чувствительный к метицилину)

Streptococcus agalactiae (группа В)

Streptococcus milleri group* (*S. anginosus*, *S. constellatus* и *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 во время клинических исследований в рамках утвержденных клинических показаний.

Штаммы, которые производят ESBL, являются 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 случае применения разовых доз 50-800 мг и суточных доз 600 мг в течение 10 дней фармакокинетика линейная. Равновесное состояние достигается в течение трех дней. После приема пероральной дозы 400 мг максимальная концентрация в крови (C_{max}) 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 на 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 площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) составляет 35 мкг/л. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 2 л/кг. Как установлено в экспериментах *in vitro* и *ex vivo*, связывания с белками плазмы крови составляет примерно 40-42% и не зависит от концентрации препарата. Моксифлоксацин связывается в основном с альбумином в плазме крови.

Таблица 2

Пиковая концентрация (среднее геометрическое) после приема разовой дозы моксифлоксацина 400 мг

Ткань	Концентрация	Местный уровень – уровень в плазме крови
Плазма	3,1 мг/л	-
Слюна	3,6 мг/л	0,75–1,3
Содержимое пузыря	1,6 ¹ мг/л	1,7 ¹
Слизистая оболочка бронхов	5,4 мг/кг	1,7–2,1
Альвеолярные макрофаги	56,7 мг/кг	18,6–70,0
Жидкость эпителиальной выстилки	20,7 мг/л	5–7
Гайморова полость	7,5 мг/кг	2,0
Этмоидальные пазухи	8,2 мг/кг	2,1
Назальные полипы	9,1 мг/кг	2,6
Интерстициальная жидкость	1,0 ² мг/л	0,8–1,4 ^{2,3}
Женские половые органы*	10,2 ⁴ мг/кг	1,72 ⁴

* Внутривенное применение однократной дозы 400 мг.

¹ 10 часов после введения.

² Свободная концентрация.

³ От 3 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 неизменном состоянии, так и в виде неактивных метаболитов: сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). M1 и M2 микробиологически не активны. Во время исследований *in vitro* и клинических исследований фазы I не наблюдалось метаболического фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами, задействованными в биотрансформации фазы I

при участии ферментов системы цитохрома P450. Признаки окислительного метаболизма отсутствуют.

Выведение из организма

Период полувыведения препарата составляет около 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 выведения с мочой (около 19% - лекарственное средство в неизменном виде, около 2,5 % – M1 и около 14 % – M2) и калом (около 25 % – лекарственное средство в неизменном виде, около 36 % – M1 и отсутствие выведения в виде M2) в общем составило около 96 %. Сопутствующее применение ранитидина и пробенецида не меняет почечный клиренс препарата.

Фармакокинетика у разных 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 более высокую концентрацию препарата в плазме крови.

Почечная недостаточность

Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина > 20 мл/мин/1,73 м²). Поскольку функция почек снижается, концентрация метаболита M2 (глюкуронида) увеличивается до показателя 2,5 (у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин/1,73 м²).

Нарушение функции печени

По данным 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 большим действием M1 в плазме крови, тогда как действие исходного лекарственного вещества было сравнимо с действием у здоровых добровольцев. Достаточного опыта клинического применения моксифлоксацина для лечения пациентов с нарушениями функции печени нет.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами (см. разделы «Фармакологические свойства», «Особенности применения» и «Побочные реакции»), у пациентов в возрасте от 18 лет. Моксифлоксацин следует назначать только тогда, когда применение антибактериальных средств, которые обычно рекомендуют для начального лечения нижеследующих инфекций, есть нецелесообразным или когда указанное лечение было неэффективным.

- Острый бактериальный синусит (диагностирован с высокой степенью вероятности).
- Обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит (диагностировано с высокой степенью вероятности).
- Внегоспитальная пневмония, за исключением внегоспитальной пневмонии с тяжелым течением.
- Воспалительные заболевания органов малого таза легкой и средней степени тяжести (включая инфекционное поражение верхнего отдела половой системы у женщин, в том числе сальпингит и эндометрит), не ассоциированных с тубоовариальным абсцессом или абсцессами органов малого таза. Таблетированная форма моксифлоксацина не рекомендуется для применения в качестве монотерапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза легкой и средней степени тяжести, но может применяться в комбинации с другими соответствующими антибактериальными средствами (например, цефалоспорины) из-за растущей резистентности *Neisseria*

gonorrhoeae к моксифлоксацину (за исключением моксифлоксацинрезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*) (см. разделы «Фармакологические свойства» и «особенности применения»).

Таблетированную форму моксифлоксацина можно применять для окончания курса лечения, в котором стартовая терапия парентеральной формой моксифлоксацина была эффективной и была назначена по таким показаниям:

- внегоспитальная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и подкожных структур

Таблетированная форма моксифлоксацина не рекомендуется для стартового лечения любых инфекций кожи и подкожных структур или в случае тяжелого течения внегоспитальной пневмонии.

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

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к моксифлоксацину или другим хинолонов или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Беременность или период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Возраст до 18 лет.
- Пациенты с заболеваниями сухожилий, связанные с лечением хинолонами в анамнезе.

В процессе 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;
- нарушениями 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 нарушениями 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT

Нельзя исключить аддитивный эффект моксифлоксацина и других лекарственных средств, которые могут вызвать удлинение интервала QT. Указанное взаимодействие увеличивает риск 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, противомалярийные препараты, в частности галофантрин);
- некоторые антигистамины (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил).

Лекарственные средства, снижающие уровень калия

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.

Лекарственные средства, содержащие бивалентные или трехвалентные катионы

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

Активированный уголь

При одночасовому застосуванню активованого вугілля і моксифлоксацину перорально у дозі 400 мг системна біодоступність препарату знижується більше ніж на 80 % внаслідок пригнічення його абсорбції. У зв'язку з цим одночасне застосування цих двох препаратів не рекомендоване (за винятком випадків передозування, див. також розділ «Передозування»).

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 препаратов не рекомендуется (за исключением случаев передозировки, см. также раздел «Передозировка»).

Дигоксин

После многократного применения моксифлоксацина у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение C_{max} дигоксина примерно на 30 % в равновесном состоянии без влияния на AUC. Следовательно, потребности в мерах предосторожности при одновременном приеме дигоксина нет.

Глибенкламид

Во время исследований с участием добровольцев, больных диабетом, одновременное применение моксифлоксацина перорально и глибенкламида приводило к снижению концентрации глибенкламида на пиковом уровне примерно 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, клинически релевантного 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), пожилой возраст и общее состояние пациента. В связи с этими обстоятельствами трудно оценить, что вызывает отклонение показателя МНО: инфицирование или лечение. Целесообразным может быть частый контроль МНО. В случае необходимости следует провести надлежащую корректировку дозы перорального антикоагулянта.

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. Итак, метаболическое взаимодействие через ферменты цитохрома P450 маловероятно.

Взаимодействие с продуктами питания

Для моксифлоксацина не выявлено клинически значимых взаимодействий с продуктами питания, включая молочные продукты.

Особенности применения.

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

Следует избегать применения моксифлоксацина пациентам, в анамнезе которых возникли серьезные побочные реакции в результате приема лекарственных средств, содержащих хинолоны или фторхинолоны (см. раздел «Побочные реакции»). Лечение таких пациентов моксифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза/риск (также см. раздел «Противопоказания»).

Длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции

Сообщалось о развитии очень редких, длительных (в течение месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, влияющих на различные, или иногда на несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы и органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны и фторхинолоны, независимо от их возраста и имеющихся факторов риска. При появлении первых признаков или симптомов любой серьезной побочной реакции применение моксифлоксацина следует немедленно прекратить и обратиться за консультацией к врачу.

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

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов возможно увеличение интервала QT на кардиограмме (ЭКГ).

Анализ результатов ЭКГ показал, что удлинение интервала QT_c при применении моксифлоксацина составляло 6 мс ± 26 мс (1,4 % по сравнению с исходным уровнем). Поскольку у женщин сравнительно с мужчинами отмечается более длинный интервал QT, они могут быть более восприимчивы к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пациенты пожилого возраста также могут быть более восприимчивы к ассоциированным с препаратом эффектам на интервал QT.

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

Следует с осторожностью назначать моксифлоксацин пациентам с длительными проаритмогенными состояниями (особенно пациентам пожилого возраста и женщинам

младшего 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 увеличиваться с увеличением концентрации препарата. Поэтому не следует превышать рекомендуемую дозу.

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

Повышенная чувствительность/аллергические реакции

Зафиксированы случаи развития гиперчувствительности и аллергических реакций после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. Анафилактические реакции могут принимать форму опасного для жизни шока даже после первого применения препарата. В случаях клинического проявления тяжелых реакций гиперчувствительности необходимо прекратить применение моксифлоксацина и начать соответствующую терапию (например, противошоковую).

Тяжелые нарушения функции печени

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к печеночной недостаточности в т. ч. с летальным исходом (см. раздел «Побочные реакции»). В случае возникновения симптомов фульминантного гепатита, таких как быстроразвивающаяся астения, сопровождаемая 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 исследования функции печени.

Тяжелые буллезные кожные реакции

Сообщалось о буллезных реакциях кожи (таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз) при применении моксифлоксацина (см. раздел «Побочные реакции»). Если возникают реакции со стороны кожи и/или слизистой оболочки, пациенту следует немедленно обратиться к врачу прежде чем продолжать лечение.

Пациенты, склонные к развитию судорог

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

Периферическая нейропатия

У пациентов, которые получали хинолоны или фторхинолоны, были зарегистрированы случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, которая приводила к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости. Пациентам, которые принимают моксифлоксацин, рекомендуется сообщать врачу о развитии следующих симптомов нейропатии: боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, прежде чем продолжать лечение, чтобы предупредить возникновение потенциально необратимого состояния (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 развитию 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, которые страдают психозами, и пациентам, которые имеют 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 (ААД) и антибиотикоассоциированного колита (ААК), включая псевдомембранозный колит и диарею, ассоциированную с *Clostridium difficile*, которые по степени тяжести варьируют от умеренной 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 ААД или ААК, лечение противомикробными средствами, включая моксифлоксацин, следует прекратить и немедленно начать соответствующие терапевтические меры. Кроме этого, необходимо принять надлежащие санитарно-эпидемиологические меры с целью уменьшения риска передачи инфекции. Препараты, угнетающие перистальтику, противопоказаны пациентам, у которых наблюдается серьезная диарея.

Пациенты с тяжелой миастенией

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

Тендинит и разрывы сухожилий

Тендиниты и разрывы сухожилий (особенно ахиллова сухожилия, но не только его), иногда двусторонние, могут возникать в течение 48 часов от начала лечения хинолонами или фторхинолонами, или даже через несколько месяцев после прекращения терапии. Пациенты старшего возраста или с нарушениями функции почек или с трансплантированными органами, а также те, кто принимают кортикостероиды, имеют более высокий риск развития тендинитов и разрывов сухожилий. В связи с этим следует избегать одновременного применения кортикостероидов с моксифлоксацином.

При появлении первых признаков тендинитов (например, воспаление и отек, сопровождающийся болью) применение моксифлоксацина следует прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную(-ые) конечность(-и) следует лечить должным образом (например, иммобилизация). Не следует применять кортикостероиды при возникновении признаков тендинопатии.

Аневризма и расслоение стенки аорты

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты при применении фторхинолонов, особенно у пациентов пожилого возраста. Поэтому антибиотики из группы фторхинолонов должны применяться только после тщательной оценки соотношения польза-риск и после рассмотрения возможности применения других вариантов лечения у пациентов с аневризмой/расслоением аорты, пациентов с имеющимися случаями аневризмы аорты в семейном анамнезе и пациентов с факторами риска или состояниями, которые могут обусловить развитие аневризмы/расслоения аорты (например, синдром Марфана, сосудистый синдром Элерса-Данлоса, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, гипертензия и атеросклероз).

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

Пациенты с нарушениями функции почек

Следует с осторожностью применять моксифлоксацин пациентам пожилого возраста с нарушениями функции почек, если они не способны поддерживать адекватный прием жидкости, поскольку обезвоживание повышает риск возникновения почечной недостаточности.

Нарушения со стороны органов зрения

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

Дисгликемия

Как и при применении всех фторхинолонов, при применении моксифлоксацина наблюдались отклонения от нормы показателей глюкозы в крови, включая гипогликемию и гипергликемию (см. раздел «Побочные реакции»). 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.

Зафиксированы случаи гипогликемической комы. Пациентам с диабетом рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем глюкозы в крови (см. раздел «Побочные реакции»).

Профилактика реакций фотосенсибилизации

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

Пациенты, страдающие дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с недостаточной активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (существующей или в семейном анамнезе) имеют склонность к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами. Поэтому таким пациентам следует с осторожностью применять моксифлоксацин.

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, лечение моксифлоксацином в таблетированной форме выпуска не рекомендуется.

Воспалительное заболевание органов малого таза может быть вызвано бактерией *Neisseria gonorrhoeae*, резистентной к фторхинолонам. 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 улучшение 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, фасциитом и диабетической стопой, сопровождаемой остеомиелитом, не установлена.

Влияние на биологические тесты

Лечение с применением моксифлоксацина может препятствовать проведению культурального анализа с целью выявления *Mycobacterium spp.* в связи с угнетением микробиологического роста, что, со своей стороны, может привести к ложноотрицательным результатам.

Пациенты с инфекциями, вызванными метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MR3C)

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

Дети

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

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 неизвестен.

В связи с выявленным риском повреждения фторхинолонами опорных суставов у молодых животных (по экспериментальным данным) и со случаями обратимых поражений суставов у детей, которые получали лечение некоторыми фторхинолонами, моксифлоксацин противопоказано назначать беременным женщинам (см. раздел «Противопоказания»).

Период кормления грудью

Нет данных относительно применения препарата женщинами, кормящими грудью. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что небольшое количество моксифлоксацина может попадать в грудное молоко.

Учитывая отсутствие данных относительно людей и наличие экспериментальных данных относительно риска повреждения опорных хрящей у неполовозрелых животных, грудное вскармливание противопоказано во время терапии моксифлоксацином (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

Исследования на животных не выявили влияния на фертильность.

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

Исследования влияния моксифлоксацина на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами не проводились. Тем не менее, фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут ухудшать способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами из-за возникновения реакций со стороны ЦНС, 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.

Способ применения и дозы.

Взрослые

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

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

Длительность терапии

Длительность терапии таблетированной формой моксифлоксацина зависит от типа инфекции и составляет:

- обострение хронической обструктивной болезни легких, включая бронхит – 5–10 дней;
- внегоспитальная пневмония – 10 дней;
- острый бактериальный синусит – 7 дней;
- воспалительные заболевания органов малого таза умеренной и средней степени – 14 дней.

Ступенчатая (внутривенная/пероральная) терапия

Во время исследований ступенчатой терапии большинство пациентов переходило с внутривенного на пероральный способ введения моксифлоксацина на протяжении 4 дней (внегоспитальная пневмония) или 6 дней (осложненные инфекции кожи и подкожных тканей). Рекомендуемая общая длительность лечения моксифлоксацином в форме раствора и таблеток составляет 7-14 дней при внегоспитальных пневмониях и 7-21 дней при осложненных инфекциях кожи и подкожных тканей.

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

Нарушения функции почек/печени

Пациентам с почечной недостаточностью умеренной и средней степени тяжести (в том числе при клиренсе креатинина ≤ 30 мл/мин/1,73 м²), а также пациентам, пребывающим на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется (также см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста/пациенты с низкой массой тела

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

Дети.

Моксифлоксацин противопоказан детям (возрастом до 18 лет). Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина для детей не установлена (см. также раздел «Противопоказания»).

Передозировка.

В случае случайной передозировки специфические меры не требуются. В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию и ЭКГ-мониторинг, принимая во внимание возможность удлинения интервала QT.

Одновременное применение активированного угля с дозой моксифлоксацина 400 мг перорально приведёт 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 увеличения системного действия моксифлоксацина.

Побочные реакции.

Инфекции и инвазии: суперинфекция, возникшая в результате бактериальной или грибковой резистентности, например оральная или вагинальная кандидоз.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: анемия, лейкопения(и), нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, эозинофилия, удлинение протромбинового времени/увеличение МНО, повышение уровня протромбина/уменьшение МНО, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, анафилаксия, включая редкие случаи шока (угрожающий жизни), аллергический отек/ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни).

Нарушения метаболизма и питания: гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, гипогликемия.

Психические расстройства:* реакции встревоженности, повышение психомоторной активности/возбуждение, лабильность настроения, депрессия (в редких случаях с возможной самоагрессией, такой как суицидальные идеи/мысли или попытки

самоубийства), галлюцинации, деперсонализация, психотические реакции (с возможной самоагрессией, такой как суицидальные идеи/мысли или попытки самоубийства).

*Со стороны нервной системы**: головная боль, головокружение, парестезии/дизестезии, нарушения вкуса (включая агевзию в редких случаях), спутанность сознания и потеря ориентации, расстройства сна (в основном бессонница), тремор, вертиго, сонливость, гиперестезия, гипостезия, нарушение обоняния (включая потерю обоняния), патологические сновидения, нарушения координации (включая нарушение ходьбы вследствие головокружения или вертиго), приступы судорог с различными клиническими проявлениями (в том числе *grand mal* приступы), нарушение внимания, расстройства речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия.

*Со стороны органов зрения**: нарушения зрения, включая диплопию и нечеткость зрения (особенно во время реакций со стороны ЦНС), светобоязнь, транзиторная потеря зрения (особенно во время реакций со стороны ЦНС), увеит, острая билатеральная трансиллюминация радужки.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата**: звон в ушах, нарушения слуха, включая глухоту (обычно обратимую).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT у больных с гипокалиемией, удлинение интервала QT, усиленное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия, желудочковые тахикардии, обморок (то есть острая и кратковременная потеря сознания), неспецифические аритмии, пируэтная желудочковая тахикардия (*torsade de pointes*), остановка сердца, вазодилатация, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка (включая астматическое состояние).

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, боль в животе, диарея, снижение аппетита и уменьшение потребления пищи, запор, диспепсия, флатуленция, гастрит, повышение уровня амилазы, дисфагия, стоматит, ассоциированный с применением антибиотика колит (включая псевдомембранозный колит, в редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями).

Гепатобилиарные нарушения: повышение уровня трансаминаз, нарушение функции печени (включая повышение ЛДГ (лактадегидрогеназы)), повышение уровня билирубина, повышение ГГТП (гамма-глутамилтранспептидазы), повышение в крови уровня щелочной фосфатазы, желтуха, гепатит (преимущественно холестатический), фульминантный гепатит, который потенциально может привести к развитию опасной для жизни печеночной недостаточности (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: зуд, сыпь, крапивница, сухость кожи, буллезные кожные реакции, такие как синдром Стивенса–Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально угрожающий жизни).

*Со стороны опорно-двигательной системы**: артралгия, миалгия, тендинит, подергивания мышц, судороги мышц, мышечная слабость, разрыв сухожилий, артрит, ригидность мышц, обострение симптомов *myasthenia gravis*.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: дегидратация, нарушение функции почек (включая увеличение азота мочевины и креатинина плазмы крови), почечная недостаточность.

*Общие расстройства**: общая слабость (в основном астения или усталость), ощущение боли (включая боль в пояснице, грудной клетке, боль в конечностях, болезненность в проекции малого таза), гипергидроз.

В редких случаях после лечения другими фторхинолонами были зарегистрированы такие побочные реакции, которые, вероятно, могли бы также наблюдаться при применении моксифлоксацина: повышенное внутричерепное давление (включая идиопатическую внутричерепную гипертензию), гипернатриемия, гиперкальциемия, гемолитическая

анемия, рабдомиолиз, реакции фотосенсибилизации (см. раздел «Особенности применения»).

*Сообщалось о развитии крайне редких, длительных (на протяжении месяцев или лет), инвалидизирующих и потенциально необратимых серьезных побочных реакций, влияющих на различные, иногда - на несколько, системы органов или органы чувств (включая тендинит, разрыв сухожилия, артралгию, боль в конечностях, нарушение ходьбы, нейропатию (ассоциированную с парестезией, депрессией, слабостью, нарушениями памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния)), у пациентов, которые получали хинолоны и фторхинолоны, в некоторых случаях – без наличия факторов риска (см. раздел «Особенности применения»).

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 5 таблеток в блистере. По 1 блистеру в картонной упаковке.

По 7 таблеток в блистере. По 1 блистеру в картонной упаковке.

По 10 таблеток в блистере. По 1 или по 10 блистеров в картонной упаковке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «КУСУМ ФАРМ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

Дата последнего пересмотра.

09.09.2020 № 2069