

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
МОКСИФЛОКСАЦИН

Регистрационный номер: ЛП-004826

Торговое наименование: Моксифлоксацин

Международное непатентованное наименование: моксифлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: моксифлоксацина гидрохлорид – 436,3 мг, в пересчете на моксифлоксацин – 400,0 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 97,5 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный) – 51,2 мг, кроскармеллоза натрия – 32,5 мг, повидон-K25 – 26,0 мг, магния стеарат – 6,5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 8,4 мг, титана диоксид – 4,3 мг, макрогол-4000 – 2,1 мг, краситель железа оксид желтый – 0,2 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до светло-коричневого цвета. На поперечном разрезе таблетки - ядро светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: J01MA14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Моксифлоксацин - бактерицидный, антибактериальный препарат широкого спектра действия фторхинолонового ряда. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток.

Минимальные бактерицидные концентрации моксифлоксацина в целом сопоставимы с его минимальными ингибирующими концентрациями.

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам не нарушают антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. До сих пор также не наблюдалось случаев плазмидной устойчивости. Общая частота развития устойчивости очень незначительна (10⁻⁷ - 10⁻¹⁰). Резистентность к моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций. Многократное воздействие моксифлоксацина на микроорганизмы в концентрациях ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИК) сопровождается лишь незначительным увеличением МИК. Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к хинолонам. Тем не менее, некоторые устойчивые к

другим хинолонам грамположительные и анаэробные микроорганизмы сохраняют чувствительность к моксифлоксацину. Установлено, что добавление в структуру молекулы моксифлоксацина метоксигруппы в положении С8 увеличивает активность моксифлоксацина и снижает образование резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение бициклоаминовой группы в положении С7 предупреждает развитие активного эффлюкса (механизма резистентности к фторхинолонам).

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

Влияние на кишечную микрофлору человека

В двух исследованиях, проведенных на добровольцах, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина. Отмечалось снижение концентраций *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, а также анаэробов *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Эти изменения были обратимыми в течение двух недель. Токсин *Clostridium difficile* не обнаружен.

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает следующие микроорганизмы:

<i>Чувствительные</i>	<i>Умеренно-чувствительные</i>	<i>Резистентные</i>
Грамположительные		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам), а также штаммы, устойчивые к двум или более антибиотикам, таким как пенициллин (МИК ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (группа А)*		

Чувствительные	Умеренно-чувствительные	Резистентные
Группа <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i>*, <i>S. constellatus</i>*, и <i>S. intermedius</i>*) Группа <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. mitis</i>, <i>S. sanguinis</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. thermophilus</i>, <i>S. constellatus</i>)		
<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (чувствительные к метициллину штаммы)* Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. cohnii</i>, <i>S. epidermidis</i>, <i>S. haemolyticus</i>, <i>S. hominis</i>, <i>S. saprophyticus</i>, <i>S. simulans</i>), чувствительные к метициллину штаммы		<i>Staphylococcus aureus</i> (резистентные к метициллину/ офлоксацину штаммы)** Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. cohnii</i>, <i>S. epidermidis</i>, <i>S. haemolyticus</i>, <i>S. hominis</i>, <i>S. saprophyticus</i>, <i>S. simulans</i>), резистентные к метициллину штаммы
	<i>Enterococcus faecalis</i>* (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину) <i>Enterococcus avium</i>*	
	<i>Enterococcus faecium</i> *	
Грамотрицательные		
<i>Haemophilus influenzae</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>*		

Чувствительные	Умеренно-чувствительные	Резистентные
<i>Moraxella catarrhalis</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β -лактамазы)* <i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Legionella pneumophila</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Citrobacter freundii</i> *	
	<i>Enterobacter spp.</i> (<i>E.aerogenes</i> , <i>E.intermedius</i> , <i>E.sakazakii</i>)	
	<i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Pantoea agglomerans</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Providencia spp.</i> (<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>)	
Анаэробы		

Чувствительные	Умеренно-чувствительные <i>Bacteroides</i> spp. (<i>B.fragilis</i> *, <i>B. distasonis</i> *, <i>B. thetaiotaomicron</i> *, <i>B.ovatus</i> *, <i>B. uniformis</i> *, <i>B.vulgaris</i> *) <i>Fusobacterium</i> spp.	Резистентные
<i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.*	
	<i>Clostridium</i> spp.*	
Атипичные		
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *		
<i>Chlamydia trachomatis</i> *		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *		
<i>Mycoplasma hominis</i>		
<i>Mycoplasma genitalium</i>		
<i>Legionella pneumophila</i> *		
<i>Coxiella burnetii</i>		

* - чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

** - применение моксифлоксацина не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных штаммами *S. aureus*, резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами.

Если у пациентов, проходящих лечение в стационаре, значение площади фармакотерапевтической кривой «концентрация-время» (AUC)/МИК₉₀, превышает 125, а максимальная концентрация в плазме крови (C_{max})/МИК₉₀ находится в пределах 8-10, то это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значения этих суррогатных параметров обычно меньше: AUC/МИК₉₀ >30-40.

Параметр (среднее значение)	AUC* (ч)	C _{max} /МИК ₉₀
МИК ₉₀ 0,125 мг/л	279	23,6
МИК ₉₀ 0,25 мг/л	140	11,8
МИК ₉₀ 0,5 мг/л	70	5,9

* AUC – площадь под ингибирующей кривой (соотношение AUC/МИК₉₀).

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

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

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

Фармакокинетика моксифлоксацина при приеме в дозе от 50 до 1200 мг однократно, а также по 600 мг/сутки в течение 10 дней является линейной. Равновесное состояние достигается в течение 3 дней.

После однократного применения 400 мг моксифлоксацина максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 0,5-4 часов и составляет 3,1 мг/л. После приема внутрь 400 мг моксифлоксацина один раз в сутки C_{ssmax} (максимальная равновесная концентрация) и C_{ssmin} (минимальная равновесная концентрация) составляют 3,2 мг/л и 0,6 мг/л, соответственно.

При приеме моксифлоксацина вместе с пищей отмечается незначительное увеличение времени достижения C_{max} (на 2 часа) и незначительное снижение C_{max} (приблизительно на 16%), при этом длительность абсорбции не изменяется. Однако, эти данные не имеют клинического значения, и препарат можно применять независимо от приема пищи.

Распределение

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

Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме крови, создаются в легочной ткани (в том числе, в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах), в носовых пазухах (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в носовых полипах, в экссудате из очага кожного воспаления. В интерстициальной жидкости и в слюне моксифлоксацин определяется в свободном, не связанном с белками виде, в концентрации выше, чем в плазме. Кроме того, высокие концентрации моксифлоксацина определяются в органах брюшной полости и перитонеальной жидкости, а также в тканях женских половых органов.

Метаболизм

После прохождения 2-ой фазы биотрансформации моксифлоксацин выводится из организма почками и кишечником, как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов

(M2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты M1 и M2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходное соединение и не оказывают негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

Выведение

Период полувыведения моксифлоксацина составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после приема в дозе 400 мг составляет от 179 до 246 мл/мин. Почечный клиренс составляет 24-53 мл/мин, что свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции препарата. Баланс масс исходного соединения и метаболитов 2-й фазы составляет приблизительно 96-98%, что указывает на отсутствие окислительного метаболизма. Около 22% однократной дозы (400 мг) выводится в неизмененном виде почками, около 26% - кишечником.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Возраст, пол и этническая принадлежность

При исследовании фармакокинетики моксифлоксацина у мужчин и женщин были выявлены различия в весе, чем полом и не являются клинически значимыми.

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

Дети

Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

Нарушение функции почек

Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

Нарушение функции печени

Не было выявлено существенных различий в концентрации моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени (классы А, В по классификации Чайлд-Пью), по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с нормальной функцией печени.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами:

Острый синусит

Внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью антибактериальным препаратам*

Обострение хронического бронхита

Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (включая инфицированную диабетическую стопу)

Осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы.

Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. сальпингиты и эндометриты)

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний моксифлоксацин может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

острый синусит

обострение хронического бронхита

**Streptococcus pneumoniae* с множественной резистентностью, включая штаммы, резистентные к пенициллину, штаммы, резистентные к 2 или более антибактериальным препаратам из таких групп, как пенициллины (при МИК ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к моксифлоксацину, другим препаратам хинолонового ряда и любому другому компоненту препарата.

Возраст до 18 лет.

Беременность и период грудного вскармливания.

Наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда.

Наследственный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

В доклинических и клинических исследованиях после введения моксифлоксацина наблюдалось изменение электрофизиологических параметров сердца, выражавшихся в удлинении интервала QT. В связи с этим, применение моксифлоксацина противопоказано у пациентов следующих категорий: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно нескорректированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождающихся клинической симптоматикой.

Моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

В связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы.

С осторожностью

При заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) (в т.ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такими, как острая ишемия миокарда и остановка сердца; при миастении gravis; при циррозе печени; при одновременном приеме препаратов, снижающих содержание калия; у пациентов с генетической предрасположенностью или фактическим наличием дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; у пациентов с психозами и психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения моксифлоксацина во время беременности не установлена и его применение противопоказано. Описаны случаи обратимых повреждений суставов у детей, получающих некоторые хинолоны, однако не сообщалось о проявлении этого эффекта у плода (при применении матерью во время беременности).

В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

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

Способ применения и дозы

Внутрь.

Рекомендуемый режим дозирования: одна таблетка (400 мг) 1 раз в сутки при любых инфекциях указанных выше. Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не ломать, запивая достаточным количеством воды, вне зависимости от приема пищи.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом:

неосложненные инфекции кожи и подкожных структур - 7 дней;

внебольничная пневмония: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) – 7-14 дней;

осложненные инфекции кожи и подкожных структур: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) - 7-21 день;

осложненные интраабдоминальные инфекции: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) - 5-14 дней;

неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза - 14 дней;

острый синусит - 7 дней;

обострение хронического бронхита – 5-10 дней.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

Продолжительность лечения моксифлоксацином может достигать 21 дня.

Пациенты пожилого возраста

Изменения режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Дети.

Эффективность и безопасность моксифлоксацина у детей и подростков не установлена.

Нарушение функции печени

В связи с ограниченными клиническими данными применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением

трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы. Пациентам с легкой и средней степенью нарушения функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) изменения режима дозирования не требуется.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (в том числе при почечной недостаточности с клиренсом креатинина <30 мл/мин/1,73 кв.м), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования, не требуется.

Применение у пациентов различных этнических групп.

Изменения режима дозирования не требуется.

Побочное действие

Нежелательные реакции, перечисленные в группе «часто» встречались с частотой ниже 3%, за исключением тошноты и диареи. В каждой частотной группе нежелательные лекарственные реакции перечислены в порядке убывания значимости. Частоту определяют следующим образом:

часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$),

редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10\,000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - грибковые суперинфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, удлинение протромбинового времени/увеличение международного нормализованного отношения (МНО); редко - изменение концентрации тромбопластина; очень редко - повышение концентрации протромбина/ уменьшение МНО.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции, зуд, сыпь, крапивница, эозинофилия; редко - анафилактические/анафилactoидные реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни); очень редко - анафилактический/анафилactoидный шок (в том числе потенциально угрожающий жизни).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - гиперлипидемия; редко — гипергликемия, гиперурикемия; очень редко — гипогликемия; частота неизвестна — тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин.

Нарушения психики: нечасто — тревожность, психомоторная гиперактивность/ажитация; редко — эмоциональная лабильность, депрессия (в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки), галлюцинации; очень редко - деперсонализация, психотические реакции (потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или суицидальные попытки); частота неизвестна — нарушение памяти, делирий.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; нечасто — парестезии/ дизестезии, нарушение вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), спутанность сознания и дезориентация, вертиго, сонливость тремор, нарушения сна; редко — гипестезия, нарушения

обоняния (включая аносмию), атипичные сновидения, нарушение координации (включая нарушения походки вследствие головокружения или вертиго, в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов), судороги с различными клиническими проявлениями (в том числе «grand mal» припадки), нарушения внимания, нарушения речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия; *очень редко* — гиперестезия.

Нарушения со стороны органа зрения: *нечасто* — нарушения зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС); *очень редко* - преходящая потеря зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: *редко* - шум в ушах, ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: *часто* - удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией; *нечасто* — удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, тахикардия, вазодилатация; *редко* — желудочковые тахикардии, обмороки, повышение артериального давления, снижение артериального давления; *очень редко* — неспецифические аритмии, полиморфная желудочковая тахикардия (Torsade de pointes), остановка сердца (преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *нечасто* - одышка (включая астматическое состояние).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* — тошнота, рвота, боли в животе, диарея; *нечасто* — сниженный аппетит и сниженное потребление пищи, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита), повышение активности амилазы; *редко* — дисфагия, стоматит, псевдо-мембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *часто* - повышение активности «печеночных» трансаминаз; *нечасто* — нарушения функции печени (включая повышение активности лактатдегидрогеназы), повышение концентрации билирубина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение в крови активности щелочной фосфатазы; *редко* — желтуха, гепатит (преимущественно холестатический); *очень редко* — фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи).

Нарушения со стороны кожи и мягких тканей: *очень редко* - буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *нечасто* — артралгия, миалгия; *редко* — тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, мышечная слабость; *очень редко* — разрывы сухожилий, артрит, нарушение походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы, усиление симптомов миастении gravis.

Нарушения со стороны мочевыводящих путей: *нечасто* — дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости); *редко* — нарушение функции почек, почечная недостаточность в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пациентов пожилого возраста с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

Общие расстройства и повреждения в месте введения: *нечасто* — общее недомогание, неспецифическая боль, потливость; *редко* — отек.

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

Часто: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы

Нечасто: желудочковые тахикардии, снижение артериального давления, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. «grand mal» припадки), галлюцинации, нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

Передозировка

Имеются ограниченные данные о передозировке моксифлоксацина. Не отмечено каких-либо побочных эффектов при применении моксифлоксацина в дозе до 1200 мг однократно и по 600 мг в течение 10 дней и более.

В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию с ЭКГ-мониторингом. Применение активированного угля сразу после приема препарата может помочь предотвратить чрезмерное системное воздействие моксифлоксацина в случаях передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Препараты, удлиняющие интервал QT

Следует учитывать возможный аддитивный эффект удлинения интервала QT моксифлоксацина и других препаратов, которые влияют на удлинение интервала QT. При одновременном применении моксифлоксацина с данными препаратами увеличивается риск развития желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию (torsades de pointes).

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

антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид и др.) и класса III (амиодарон, соталол, дофетидил, ибутилид и др.);

трициклические антидепрессанты;

нейролептики (фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд и др.);

антимикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин для внутривенного введения, пентамидин, противомалярийные препараты, особенно галофантрин);

антигистаминные препараты (астемизол, терфенадин, мизоластин);

другие (цизаприд, винкамин (внутривенно), бепридил, дифеманил).

Антациды, минералы и мультивитамины

Прием моксифлоксацина одновременно с антацидными препаратами, поливитаминами и минералами может приводить к нарушению всасывания моксифлоксацина вследствие образования хелатных комплексов. В результате концентрация моксифлоксацина в плазме крови может быть значительно ниже желаемой. В связи с этим, антацидные препараты, противовирусное (ВИЧ) средство (диданозин), препараты, содержащие витамины, соли магния, алюминия, железа или цинка, сукральфат следует принимать не менее, чем за 4 часа до или через 4 часа после приема внутрь моксифлоксацина.

Варфарин

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

Дигоксин

Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При применении повторных доз моксифлоксацина максимальная концентрация дигоксина увеличивалась приблизительно на 30%, а минимальная концентрация дигоксина и AUC не изменялись.

Активированный уголь

При одновременном применении активированного угля и моксифлоксацина внутрь в дозе 400 мг системная биодоступность препарата снижается более чем на 80% в результате торможения его абсорбции. В случае передозировки применение активированного угля на ранней стадии всасывания препятствует дальнейшему повышению системного воздействия.

Особые указания

В некоторых случаях уже после первого применения препарата может развиваться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем следует немедленно информировать врача. Очень редко анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока даже после первого применения препарата. В этих случаях моксифлоксацин следует отменить и провести необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT. Препарат следует применять с осторожностью у женщин и пациентов пожилого возраста. Поскольку женщины по сравнению с мужчинами имеют более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пожилые пациенты также более подвержены действию препаратов, оказывающих влияние на интервал QT. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию. Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации моксифлоксацина, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу. Однако у пациентов с пневмонией корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме крови и удлинением интервала QT отмечено не было. Ни у одного из 9000

пациентов, получавших моксифлоксацин, не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT.

При применении моксифлоксацина может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями.

В связи с этим моксифлоксацин противопоказан при:

Изменениях электрофизиологических параметров сердца, выражающихся в удлинении интервала QT: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорректированная гипокалиемия, клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; при наличии в анамнезе нарушений ритма, сопровождающихся клинической симптоматикой;

Применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к развитию печеночной недостаточности (включая фатальные случаи) (см. раздел «Побочное действие»). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности (анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, боль в животе) необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение моксифлоксацином.

При применении моксифлоксацина сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов поражений кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение моксифлоксацином.

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог.

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и нарушениями со стороны ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорог или снижающими порог судорожной активности.

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая моксифлоксацин, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения моксифлоксацином наблюдается тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

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

На фоне терапии хинолонами, в том числе моксифлоксацином, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия, особенно у пожилых и пациентов, получающих глюкокортикостероиды. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения применение препарата следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

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

Применение моксифлоксацина в форме таблеток для приема внутрь не рекомендуется у пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с tuboовариальными или тазовыми абсцессами).

Не рекомендуется использовать моксифлоксацин для лечения инфекций, вызванных штаммами *Staphylococcus aureus*, резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами.

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

У пациентов, которым проводилось лечение хинолонами, включая моксифлоксацин, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, поражающей мелкие и(или) крупные аксоны, и приводящей к парестезии, гипестезии, дизестезии или слабости. Симптомы могут проявиться сразу вскоре после начала применения и быть необратимыми. Пациентов, которым проводится лечение моксифлоксацином, следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу перед продолжением лечения в случае возникновения симптомов нейропатии, включающих боль, жжение, покалывание, онемение и (или) слабость или другие нарушения чувствительности, включая тактильную, болевую, температурную, вибрационную чувствительность и чувство положения (см. раздел «Побочное действие»).

Реакции со стороны психики могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессируют до возникновения суицидальных мыслей и поведения с тенденцией к самоповреждению, включая суицидальные попытки (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития у пациентов таких реакций следует отменить моксифлоксацин и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при применении моксифлоксацина пациентами с психозами и пациентами с психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Из-за широкого распространения и растущей заболеваемости инфекциями, вызванными резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae* при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза не следует проводить монотерапию моксифлоксацином. За исключением случаев, когда присутствие резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae* исключено. Если нет возможности исключить присутствие резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae*, необходимо решить вопрос о дополнении эмпирической терапии моксифлоксацином, соответствующим антибактериальным препаратом, который активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae* (например, цефалоспорин).

Дисгликемия

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении моксифлоксацина отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне применения моксифлоксацина дисгликемия возникала преимущественно у пожилых пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препараты сульфонилмочевины) или инсулином. При применении моксифлоксацина у таких пациентов возрастает риск

развития гипогликемии, вплоть до гликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость) Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение моксифлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС и нарушения зрения.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг.

По 5, 7, 10, 25 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 5, 7, 10, 25 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 10 контурных

ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель: ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992.

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru