МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004482-280917
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МОКСИФЛОКСАЦИН-КГП

Регистрационный номер:

Торговое название: Моксифлоксацин-КГП

Международное непатентованное название (МНН): Моксифлоксацин (Moxifloxacin)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: Одна таблетка содержит

Действующее вещество: моксифлоксацина гидрохлорид 436,4 мг, эквивалентно 400 мг моксифлоксацину.

Вспомогательные вещества: кукурузный крахмал 70 мг, целлюлоза микрокристаллическая 96,16 мг, повидон К30 10 мг, метилпарагидроксибензоат 0,7 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,14 мг, тальк 6,2 мг, магния стеарат 6,4 мг, кремния диоксид коллоидный 6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 11 мг, кроскармеллоза натрия 7 мг,

Пленочная оболочка: Гипромеллоза 15сП 10,14 мг, дибутилсебакат 2,86 мг, гипромеллоза 5сП 2,0 мг, кремния диоксид коллоидный 1,20 мг, титана диоксид (Е 171) 3,0 мг, тальк 0,8 мг.

Описание.

Белые или почти белые двояковыпуклые таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой.

Вид на поперечном разрезе: однородная масса от светло желтого до светло оранжевого цвета, окруженная пленочной оболочкой почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: J01MA14

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Моксифлоксацин - бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия, 8-метоксифторхинолон. Бактерицидное действие моксифлоксацин 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 резистентности.

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспоринам, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не влияют на 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 *in vitro* 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 ß-лактамным и макролидным антибиотикам.

Влияние на кишечную микрофлору человека.

В двух исследованиях, проведенных на добровольцах, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина.

Отмечались 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.

Тестирование чувствительности in vitro.

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает следующие микроорганизмы:

Чувствительные	**Умеренно-чувствительные**	**Резистентные**
Грамположительные		
Gardnerella vaginalis		
*Streptococcus pneumoniae** (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		
Streptococcus pyogenes (группа А) *		
Группа *Streptococcus milleri (S. anginosus*, S. constellatus*, S. intermedius*)*		
Группа *Streptococcus viridans (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus, S.constellatus)*		
Streptococcus agalactiae		
Streptococcus dysgalactiae		
Staphylococcus aureus (чувствительные к метициллину штаммы)*		*Staphylococcus aureus* (резистентные к метициллину/офлоксацину штаммы)$^{+}$
Коагулазонегативные стафилококки *(S. Cohnii, S.epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S.simulans)*, чувствительные к		Коагулазонегативные стафилококки *(S. Cohnii, S.epidermidis, S. haemolyticus,*

метициллину штаммы		*S.hominis, S.Saprophyticus, S.simulans)*, резистентные к метициллину штаммы
	*Enterococcus faecalis** (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)	
	*Enterococcus avium**	
	*Enterococcus faecium**	
Грамотрицательные		
Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие ß-лактамазы)*		
*Haemophillus parainfluenzae**		
Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие ß-лактамазы)*		
Bordetella pertussis		
Legionella pneumophila	*Escherichia coli**	
Acinetobacter baumanii	*Klebsiella pneumoniae**	
	Klebsiella oxytoca	
	*Citrobacter freundii**	
	Enterobacter spp. (E. aerogenes, E.intermedius, E.sakazakii)	
	*Enterobacter cloacae**	
	Pantoea agglomerans	
		Pseudomonas aeruginosa
	Pseudomonas fluorescens	

	Burkholderia cepacia	
	Stenotrophomonas maltophilia	
	*Proteus mirabilis**	
Proteus vulgaris		
	Morganella morganii	
	Neisseria gonorrhoeae *	
	Providencia spp. (P. rettgeri, P.stuartii)	
Анаэробы		
	Bacteroides spp. (B. fragilis, B. distasonis*, B. thetaiotaomicron*, B ovatus*, B.uniformis*, B.vulgaris*)*	
Fusobacterium spp.		
	*Peptostreptococcus spp.**	
Porphyromonas spp.		
Prevotella spp.		
Propionibacterium spp.		
	*Clostridium spp.**	
Атипичные		
*Chlamydia pneumoniae**		
Chlamydia trachomatis *		
Mycoplasma pneumoniae *		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma genitalium		
*Legionella pneumophila**		
Coxiella burnettii		

* 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.

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.

Если у пациентов, проходящих лечение в стационаре, значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)/МИК$_{90}$, превышает 125, а (C_{max})/МИК$_{90}$ находится в пределах 8-10, то это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значения этих суррогатных параметров обычно меньше: (AUC)/МИК$_{90}$>30-40

Параметр (среднее значение)	**AUIC*(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

* **AUIC-** площадь под ингибирующей кривой (соотношение (AUC)/МИК$_{90}$).

Фармакокинетика.

Всасывание.

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 крови достигается в течение 0,5-4 ч и составляет 3,1 мг/л. После приема внутрь 400 мг моксифлоксацина 1 раз в сутки Css^{max} и Css^{mim} 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 ч) и незначительное снижение Cmax (приблизительно на 16%), при этом длительность всасывания не изменяется. Однако эти данные не имеют

клинического значения, и препарат можно применять независимо от приёма 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, создаются в легочной ткани (в т.ч. в альвеолярных макрофагах), в носовых пазух (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в носовых полипах, в очагах воспаления (в содержимом пузырей при поражении кожи). В интерстициальной жидкости и в слюне препарат определяется в свободном, несвязанном с белками виде, в концентрации более высокой, чем в плазме. Кроме того, высокие концентрации моксифлоксацина также определяются в органах брюшной полости, перитонеальной жидкости и женских половых органах.

Метаболизм.

Моксифлоксацин подвергается биотрансформации 2-ой фазы и выводится из организма почками, а также через кишечник, как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (Ml) и глюкуронидов (М2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома Р450. Метаболиты Ml и М2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходное соединение. По результатам доклинических исследований было доказано, что указанные метаболиты не имеют негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

Выведение.

Период полувыведения моксифлоксацин составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после введения в дозе 400 мг составляет 179-246 мл/мин. Почечный клиренс составляет 24-53 мл/мин. Это свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции моксифлоксацина.

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% - через кишечник.

Фармакокинетика у различных групп пациентов.

Возраст, пол и этническая принадлежность.

При исследовании фармакокинетики моксифлоксацина у мужчин и женщин были выявлены различия в 33% по показателям AUC и C_{max}. Всасывание моксифлоксацина не зависело от пола. Различия в показателях AUC и C_{max} были обусловлены скорее разницей в весе, чем в полом и не считаются клинически значимыми.

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

Дети.

Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

Почечная недостаточность.

Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина <30мл/мин/1,73 $м^2$) и у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

Нарушение функции печени.

Не было существенных различий в концентрации моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени (классы А и 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,
- Обострение хронического бронхита,
- Неосложненные инфекции кожи и подкожных структур,
- Внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам*,
- Осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу),
- Осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы,
- Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (включая сальпингиты и эндометриты).

**Streptococcus pneumoniae* с множественной резистентностью к антибиотикам включают штаммы, резистентные к пенициллину, и штаммы, резистентные к двум или более антибиотикам 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 средств.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата.
- Возраст до 18 лет,
- Беременность и период грудного вскармливания,
- Наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда
- 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 некоррегированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой.
- Моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.
- В связи с ограниченным количеством клинических данным применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы.

С осторожностью.

- при заболеваниях ЦНС (в т.ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности;
- у пациентов с психозами и/или с психиатрическими заболеваниями в анамнезе;

- у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такими, как острая ишемия миокарда и остановка сердца;
- при миастении gravis;
- у пациентов с циррозом печени;
- при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия;
-у пациентов с генетической предрасположенностью или фактическим наличием дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

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 назначение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы.

Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: 400 мг (1 таблетка) 1 раз в день при инфекциях, указанных выше. Не следует превышать рекомендуемую дозу. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, вне зависимости от приема пищи.
Продолжительность лечения.

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

- Обострение хронического бронхита: 5-10 дней,
- Острый синусит: 7 дней,
- Неосложненные инфекции кожи и подкожных структур: 7 дней,
- Внебольничная пневмония: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7-14 дней,

- Осложненные инфекции кожи и подкожных структур: общая продолжительность ступенчатой терапии моксифлоксацином (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7-21 день,
- Осложненные интраабдоминальные инфекции: общая длительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 5-14 дней,
- Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза - 14 дней.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения. По данным клинических исследований продолжительность лечения моксифлоксацином в таблетках может достигать 21 дня.

Пациенты пожилого возраста.

Изменения режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Дети.

Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина у детей и подростков не установлена.

Нарушение функции печени: Пациентам с нарушениями функции печени, изменения режима дозирования не требуется (для применения у пациентов с циррозом печени см. раздел «Особые указания»).

Почечная недостаточность: У пациентов с нарушением функции почек (в том числе при тяжелой степени почечной недостаточности с клиренсом креатинина $\leq$30 мл/мин/1,73 м^2), 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.

Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении моксифлоксацина 400 мг (внутрь, при ступенчатой терапии [внутривенное введение моксифлоксацин с последующим его приемом внутрь] и только внутривенно), получены из клинических исследований и постмаркетинговых сообщений (выделены курсивом). Неблагоприятные 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 ≥1/100 до <1/10),

нечасто (от ≥1/1000 до <1/100),

редко (от ≥1/10000 до <1/1000),

очень редко (<1/10000).

Системно-органные классы (MedDRA)	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Грибковые суперинфекции			
Нарушения со стороны системы кроветворения		Анемия Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения Тромбоцитемия Удлинение протромбинового времени/увеличение международного нормализованного отношения (МНО)	Изменение концентрации тромбопластина	Повышение концентрации протромбина/уменьшение МНО
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции Зуд Сыпь Крапивница Эозинофилия	Анафилактические/анафилактоидные реакции Ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни)	Анафилактический/анафилактоидный шок (в том числе потенциально угрожающий жизни)
Нарушения со стороны обмена веществ		Гиперлипидемия	Гипергликемия Гиперурикемия	Гипогликемия
Психические расстройства		Тревожность Психомоторная гиперактивность/агитация	Эмоциональная лабильность Депрессия (*в очень редких случаях возможно*	Деперсонализация Психотические реакции (*потенциально проявляющиеся в поведении*

			поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки) Галлюцинации	*с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или суицидальные попытки*)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение	Парестезии/ Дизестезии Нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию) Спутанность сознания и дезориентация Нарушения сна Тремор Вертиго Сонливость	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	Гиперестезия
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС)		Преходящая потеря зрения(особенно на фоне реакций со стороны ЦНС)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные			Шум в ушах Ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое)	

нарушения				
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией	Удлинение интервала QT Ощущение сердцебиения Тахикардия Вазодилатация	Желудочковые тахиаритмии Обмороки Повышенное артериальное давление Сниженное артериальное давление	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		Одышка (включая астматические состояния)		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Рвота Боли в животе Диарея	Сниженный аппетит и сниженное потребление пищи Запор Диспепсия Метеоризм Гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита) Повышение активности амилазы	Дисфагия Стоматит Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями)	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Нарушения функции печени (включая повышение активности	Желтуха Гепатит (преимущественно холестатический)	*Фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая*

		лактатдегидрогеназы) Повышение концентрации билирубина Повышение активности гамма-глутамил трансферазы Повышение в крови активности щелочной фосфатазы		*фатальные случаи)*
Нарушения со стороны кожи и мягких тканей				*Буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни)*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Артралгия Миалгия	Тендинит Повышение мышечного тонуса и судороги Мышечная слабость	*Разрывы сухожилий* Артрит *Нарушения походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы* *Усиление симптомов миастения gravis*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		*Дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости)*	Нарушение функции почек Почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек)	

Общие расстройства и нарушения в месте инъекции	Реакции в месте инъекции/инфузии	*Общее недомогание Неспецифическая боль Потливость Флебит/тромбофлебит в месте инфузии*	Отек	

Частота развития следующих нежелательных реакций была выше в группе, получавшей ступенчатую терапию.

Часто: Повышение активности гамма-глутамил трансферазы ; нечасто — желудочковые тахиаритмии, 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 перорального 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. Вследствие совместного применения моксифлоксацина и препаратов, влияющих на удлинение интервала QT, увеличивается риск развития желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию (torsade de pointes).

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

- антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид и др.);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид и др.);
- нейролептики (фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд и др.);
- трициклические антидепрессанты;
- антимикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин (внутривенно), пентамидин, противомалярийные препараты, особенно галофантрин);
- антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие (цизаприд, винкамин (внутривенно), бепридил, дифеманил).

Антацидные средства, поливитамины и минералы.

Прием моксифлоксацина одновременно с антацидными средствами, поливитаминами и минералами может приводить к нарушению всасывания моксифлоксацина, вследствие образования хелатных комплексов с многовалентными катионами, содержащимися в этих моксифлоксацинх. В результате концентрация моксифлоксацина в плазме крови может быть значительно ниже желаемой. В связи с этим, антацидные препараты, антиретровирусные препараты (например, диданозин) и другие препараты, содержащие магний или алюминий, сукральфат и другие препараты, содержащие железо или цинк, следует применять не менее чем за 4 часа до или через 4 часа после приема внутрь моксифлоксацина.

Варфарин: При одновременном применении с варфарином протромбиновое время и другие параметры свертывания крови не изменяются.

Изменение значения МНО: 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 моксифлоксацинми, необходимо проводить мониторинг МНО и, при необходимости, корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Дигоксин: Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При назначении повторных доз моксифлоксацина максимальная концентрация дигоксина увеличивалась приблизительно на 30 %, при этом значение площади под кривой «концентрация - время» (AUIC) и минимальная концентрация дигоксина не изменялись.

Активированный уголь: При одновременном применении активированного угля и моксифлоксацина внутрь в дозе 400 мг системная биодоступность моксифлоксацин 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 развиться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем следует немедленно информировать врача. Очень редко, даже после первого применения препарата, анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока. В этих случаях лечение препаратом Моксифлоксацин-КГП следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

При применении препарата Моксифлоксацин-КГП у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT. Препарат Моксифлоксацин-КГП 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 препарата, 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 препарата Моксифлоксацин-КГП может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями.

В связи с этим препарат Моксифлоксацин-КГП противопоказан при:

• изменениях электрофизиологических параметров сердца, выражающихся в удлинении интервала QT: врожденных или приобретенных документированных удлинениях интервала QT, электролитных нарушениях, особенно некоррегированной гипокалиемии; клинически значимой брадикардии; клинически значимой сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличии в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;

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

Препарат Моксифлоксацин-КГП 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 приеме препарата Моксифлоксацин-КГП 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 необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение препаратом Моксифлоксацин-КГП.

При приеме препарата Моксифлоксацин-КГП сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «Побочное действие»). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов поражения кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение препаратом Моксифлоксацин-КГП.

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Препарат Моксифлоксацин-КГП следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и с нарушениями со стороны ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорог или снижающими порог судорожной активности.

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая препарат Моксифлоксацин-КГП, сопряжено с риском развития псевдомембранозного

колита. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения препаратом Моксифлоксацин-КГП развилась тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

Препарат Моксифлоксацин-КГП следует использовать 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, прием препарата следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

При применении хинолонов отмечаются реакции фоточувствительности. Однако при проведении доклинических и клинических исследований, а также при применении препарата Моксифлоксацин-КГП в практике не отмечалось реакций фоточувствительности. Тем не менее, пациенты, получающие препарат Моксифлоксацин-КГП, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей и ультрафиолетового света.

Применение препарата в форме таблеток для приема внутрь не рекомендуется у пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с тубооваріальными 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 (см. раздел «Фармакодинамика»).

Способность препарата Моксифлоксацин-КГП 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 препаратом Моксифлоксацин-КГП.

У пациентов, которым проводилось лечение хинолонами, включая препарат Моксифлоксацин-КГП, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости. Пациентов, которым проводится лечение препаратом Моксифлоксацин-КГП, следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу перед продолжением лечения в случае

возникновения симптомов нейропатии, включающих боль, жжение, покалывание, онемение или слабость (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 препарат Моксифлоксацин-КГП и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Моксифлоксацин-КГП пациентами с психозами и/или 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 *N. gonorrhoeae* исключено. Если нет возможности исключить присутствие резистентной к фторхинолонам *N. gonorrhoeae*, необходимо решить вопрос о дополнении эмпирической терапии моксифлоксацином соответствующим антибиотиком, который активен в отношении *N. gonorrhoeae* (например, цефалоспорин).

Дисгликемия.

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении препарата Моксифлоксацин-КГП отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии моксифлоксацином дисгликемия возникала преимущественно у пожилых пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При проведении лечения у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови (см. раздел «Побочное действие»).

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 или 10 таблеток в блистер Ал/ПВХ. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения.

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности.

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска.

Отпускают по рецепту.

Производитель.

Протек Байосистемз Прайвэт Лимитед (Protech Biosystems Private Limited).

Адрес производства: Багванпур, Рурки, район Хардвар, Уттараканд (Индия), Индия.

Владелец регистрационного удостоверения

Кей Джи Пи Лабораториз (Ю Кей) Лимитед, Соединенное Королевство.

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ.

Закрытое акционерное общество "Фирма ЕВРОСЕРВИС". 142717, Московская обл., Ленинский муниципальный район, Сельское поселение Развилковское, поселок Развилка, квартал 1, владение 7. Тел.: 8 (495) 789 46 19 E-mail: safety@euro-service.ru

Представитель
организации-заявителя _____ Крупин А.В.