МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003141 - 180815
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Мегафлокс

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер

Торговое название: Мегафлокс

МНН: моксифлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: моксифлоксацина гидрохлорид – 436,8 мг (в пересчете на моксифлоксацин – 400 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 161,2 мг, повидон К-30 18 мг, натрия кроскармеллоза 70 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) 7 мг, магния стеарат 7 мг;

вспомогательные вещества для оболочки: Опадрай II (серия 85) [спирт поливиниловый 8,4 мг, макрогол 4,242 мг, тальк 3,108 мг, титана диоксид 4,916 мг, алюминиевый лак на основе красителя очаровательного красного 0,122 мг, алюминиевый лак на основе красителя азорубина 0,094 мг, алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый 0,118 мг].

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы со скругленными концами, с риской. На поперечном разрезе ядро светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: J01MA14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

моксифлоксацина 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 положение 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 форм, таких как Mycoplasma spp., Chlamidia spp., Legionella spp., а также бактерий, резистентных к бета-лактамным 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 vulgates, 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 A)*		
Группа *Streptococcus milleri (S. anginosus*, S. constellatus* и 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 (включая чувствительные к метициллину штаммы)*		*Staphylococcus aureus* (резистентные к метициллину/ офлоксацину штамы)+
Коагулазонегативные стафилококки *(S. cohnii,S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis,S. saprophyticus, S. simulans),* чувствительные к метициллину штаммы		Коагулазонегативные стафилококки *(S. cohnii,S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis,S. saprophyticus, S. simulans),* резистентные к метициллину штаммы
	*Enterococcus faecalis** (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)	
	*Enterococcus avium**	
	*Enterococcus faecium**	

Грамотрицательные		
Haemophillus parainfluenzae		
Haemophillus influenzae[*] (включая штаммы продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазы)[*]		
Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазы)[*]		
Bordetella pertussis		
Legionella pneumophila	*Escherichia coli*[*a]	
Acinetobacter baumanii	*Klebsiella pneumonia*[*a]	
	Klebsiella oxytoca	
	Citrobacter freundii[*]	
	Enterobacter spp. (E. aerogenes, E. intermedius, E. sakazaki)	
	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 burnetti		

* Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

Применение препарата Мегафлокс 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.

Возможно развитие приобретенной резистентности.

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 максимальная концентрация в плазме крови (C_{max})/МИК$_{90}$ находится в пределах 8-10, то это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значение этих 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 и биодоступность. После приема внутрь 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 C_{max} в крови достигается в течение 0,5-4 часов и составляет 3.1 мг/л. После приема внутрь 400 мг моксифлоксацина 1 раз в сутки средняя равновесная максимальная (Css^{max}) и минимальная (Css^{min}) концентрации 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 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 крови, создаются в легочной ткани (в т.ч. в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах), в носовых пазухах (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в носовых полипах, в очагах воспаления (в содержимом пузырей при поражении кожи). В интерстициальной жидкости и в слюне моксифлоксацин определяется в свободном, не связанном с белками виде, в концентрации выше, чем в плазме крови. Кроме того, высокие концентрации моксифлоксацина определяются в тканях органов 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 (М1) и глюкуронидов (М2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома Р450. Метаболиты М1 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 ($T_{1/2}$) 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. Это 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 % - 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 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 нарушением функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/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 (класс 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.
- 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 (в том числе 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 и любому другому компоненту препарата;

- Возраст до 18 лет;
- Беременность, период грудного вскармливания;
- Наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда;
- Врожденные или приобретенные удлинения интервала QT на кардиограмме;
- Нарушения электролитного баланса, особенно некорригированная гипокалиемия;
- Острая ишемия миокарда;
- Клинически значимая брадикардия;
- Клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка;
- Наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;
- Одновременное применение с другими препаратами, удлиняющими интервал QT;
- В связи с ограниченным количеством клинических данных 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 центральной нервной системы (в том числе заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности;

- пациентам с психозами и пациентам с психиатрическими заболеваниями в анамнезе;

- у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такими, как острая ишемия миокарда;

- при миастении gravis;

- у пациентов с циррозом печени;

- при одновременном применении с препаратами, снижающими содержание калия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность. Безопасность применения моксифлоксацина во время беременности не установлена, поэтому 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 хрящевых крупных суставов у недоношенных животных.

Период грудного вскармливания. В доклинических исследованиях установлено, что небольшое количество моксифлоксацина выделяется в грудное молоко. Данные о применении моксифлоксацина у женщин во время лактации отсутствуют. Поэтому применение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, вне зависимости от приема пищи.

Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: одна таблетка (400 мг) 1 раз в день при инфекциях, указанных выше. Не следует превышать рекомендованную дозу.

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 (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7-21 день;
- Осложненные интраабдоминальные инфекции: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 5-14 дней;
- Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза: 14 дней.

Не следует превышать рекомендованную продолжительность лечения.

Продолжительность лечения препаратом Мегафлокс может достигать 21 дня.

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

Пациенты пожилого возраста. Изменения режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

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 ≤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

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) и очень редко (<1/10000 случаев).

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.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – грибковые суперинфекции.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, удлинение протромбинового времени/увеличение международного нормализованного отношения (МНО); редко – изменение концентрации тромбопластина; очень редко – повышение концентрации протромбина/уменьшение МНО.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, зуд, сыпь, крапивница, эозинофилия; редко – анафилактические/анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни); очень редко – анафилактический/анафилактоидный шок (в том числе потенциально угрожающий жизни).

Со стороны обмена веществ: нечасто – гиперлипидемия; редко – гипергликемия, гиперурикемия.

Психические расстройства: 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 и суицидальные попытки).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – парестезии/дизестезии, нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), спутанность сознания и дезориентация, нарушения сна, тремор, вертиго, сонливость; 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.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушения зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС); очень редко – преходящая потеря зрения (особенно на фоне реакций со стороны ЦНС).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – шум в ушах, ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией, нечасто – удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, тахикардия, вазодилятация; редко – желудочковые тахиаритмии, 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).

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

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, псевдомембранозный 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-глутамил-трансферазы, повышение в крови активности щелочной фосфатазы; редко – желтуха, гепатит (преимущественно холестатический); очень редко – фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи).

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

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – артралгия, миалгия; редко – тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, мышечная слабость; очень

редко – разрывы сухожилий, артрит, нарушения походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы, усиление симптомов миастении gravis.

Со стороны почек и 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 пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек.

Частота развития следующих нежелательных реакций была выше в группе, получавшей ступенчатую терапию: часто — повышение активности гамма-глутамилтрансферазы; нечасто — желудочковые тахиаритмии, снижение артериального давления, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги с различными клиническими проявлениями (в том числе «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

Симптомы. 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.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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 после приема внутрь, вследствие образования хелатных комплексов с многовалентными катионами, содержащимися в этих препаратах. 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 сочетанном 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 выявляется, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, 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 площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) и минимальная концентрация дигоксина 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 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 Мегафлокс следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT. Препарат Мегафлокс 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.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию. Однако у пациентов с пневмонией корреляция 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 препарат Мегафлокс противопоказан:

- пациентам с установленным удлинением интервала QT;
- пациентам с некорректированной гипокалиемией;

- пациентам с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия.

Препарат Мегафлокс следует применять с осторожностью:

- у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими как острая ишемия миокарда;

- у пациентов с циррозом печени (т.к. у данной категории пациентов нельзя исключить риск развития удлинения интервала QT).

При приеме 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 необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение препаратом Мегафлокс.

При приеме моксифлоксацина сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи, таких как синдром Стивена-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 врачу, прежде чем продолжить лечение препаратом Мегафлокс.

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Препарат Мегафлокс 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 Мегафлокс, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Этот диагноз следует иметь в виду при развитии у пациентов тяжелой диареи на фоне лечения препаратом Мегафлокс. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

Препарат Мегафлокс 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 пациентов, получающих глюкокортикостероиды. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения, следует прекратить прием препарата 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, получающие моксифлоксацин, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей и ультрафиолетового света.

Не рекомендуется применение препарата у пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с тубоовариальными 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 Мегафлокс 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, приводящей к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости. Пациентов, которым проводится лечение препаратом моксифлоксацин, 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 назначения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессируют до возникновения суицидных мыслей и поведения с тенденцией к самоповреждению, включая суицидальные попытки (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития у пациентов таких реакций следует отменить препарат и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при назначении моксифлоксацина пациентам с психозами и пациентам 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, цефалоспорином).

Влияние на способность управления транспортными средствами и 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 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8.

Производитель

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8, корп. 39 или

ООО «ЭвоФарм», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8.

Организация, принимающая претензии

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия

142279, Московская обл., Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8.

Тел./факс: (4967) 36-01-07, www.obolensk.ru

Директор по регистрации **Г.У. Сетдекова**