МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004171 - 280917
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Моксифлоксацин-ТЛ

Регистрационное удостоверение:

Торговое наименование: Моксифлоксацин-ТЛ

Международное непатентованное наименование: моксифлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

Действующее вещество:	
Моксифлоксацина гидрохлорид	436,8 мг
в пересчете на основание (моксифлоксацин)	400,0 мг
Вспомогательные вещества:	
Лактозы моногидрат	280,0 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	153,2 мг
Кроскармеллоза натрия	80,0 мг
Повидон	40,0 мг
Магния стеарат	10,0 мг
Пленочная оболочка:	
Опадрай II (розовый) 85F240084 [поливиниловый спирт – 40,0 %, титана диоксид – 21,8 %, макрогол – 20,2 %, тальк – 14,8 %, краситель железа оксид желтый – 2,0 %, краситель железа оксид красный – 1,2 %]	30,0 мг

Описание

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розовато-коричневого цвета. На разрезе видны два слоя. Ядро таблетки 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 моксифлоксацина обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, которое приводит к нарушению биосинтеза ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток. Минимальные бактерицидные концентрации моксифлоксацина в целом сопоставимы с его минимальными ингибирующими концентрациями (МИК).

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

Влияние на кишечную микрофлору человека

Возможны следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина: снижение концентраций *Escherichia coli, Bacillus spp., Bacteroides vulgatus, Enterococcus spp., Klebsiella spp.*, а также анаэробов *Bifidobacterium spp., Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp*. Эти изменения обратимы в течение 2 недель, поэтому токсины *Clostridium difficile* могут не обнаружиться.

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 2 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** 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 штаммы)**
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		
Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы)*		
*Haemophilus parainfluenzae**		
Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы)*		
Bordetella pertussis		
Legionella pneumophila	*Escherichia coli**	
Acinetobacter baumannii	*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. distasonis, B. fragilis*, B. thetaiotaomicron*, B. ovatus, B. uniformis, B. vulgatus*)*	
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 burnetii		

* 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.

Механизмы резистентности

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспоринам, 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 МИК сопровождается лишь незначительным увеличением МИК.

Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к хинолонам. Тем не менее некоторые устойчивые к другим хинолонам грамположительные и анаэробные микроорганизмы чувствительны 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.

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 от 8 до 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/сут в течение 10 дней является линейной. После однократного назначения 400 мг моксифлоксацина 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 C_{ss}^{max} и C_{ss}^{min} составляют 3,2 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 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

Равновесное состояние достигается в течение 3 дней.

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), околоносовых пазухах (верхнечелюстной и решетчатом лабиринте), 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 более высокой концентрации, 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-й фазы и выводится из организма почками, а также через кишечник 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 более низких концентрациях, чем исходное соединение. По результатам доклинических исследований было доказано, что

указанные метаболиты не оказывают негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

Выведение

Период полувыведения моксифлоксацина составляет примерно 12 ч. 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 около 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 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 массе тела, чем полом, и не считаются клинически значимыми.

Не установлено возрастных, половых и этнических клинически значимых различий в фармакокинетике моксифлоксацина.

Дети

Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

Пациенты с нарушением функции почек

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 находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с незначительными и умеренными нарушениями функции печени (класс А или В по классификации Чайлд–Пью) фармакокинетика моксифлоксацина не изменяется.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания у взрослых, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами:

- Острый синусит.

- Обострение хронического бронхита.
- Внебольничная пневмония, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам*.
- Неосложненные инфекции кожи и подкожных структур.
- 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, включая штаммы, резистентные к пенициллину, и штаммы, резистентные к 2 или более антибиотикам из таких групп, как пенициллины (при МИК ≥2 мг/мл), цефалоспорины II поколения (цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства по правилам применения антибактериальных средств.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам 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.
- В связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью) и пациентам с повышением уровней трансаминаз более чем в 5 раз выше верхней границы нормы.
- Врожденные или приобретенные документированные случаи удлинения интервала QT.
- Электролитные нарушения, особенно некорригированная 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 наличием в составе препарата лактозы его прием противопоказан при врожденной непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

- При заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) (в том числе при заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной активности.
- У пациентов с психозами и/или пациентов с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.
- У пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими как острая ишемия миокарда и остановка сердца, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста.
- При миастении gravis.
- У пациентов с циррозом печени.
- При одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия в крови.
- У пациентов с генетической предрасположенностью или фактическим наличием дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

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 выявлена репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Период грудного вскармливания

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

Препарат назначают внутрь, независимо от приема пищи, по 400 мг 1 раз в сутки. Не следует превышать рекомендуемую дозу. Таблетки следует принимать не разжевывая, запивать небольшим количеством воды.

Продолжительность лечения при приеме внутрь определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом и составляет:

- при обострении хронического бронхита – 5–10 дней;
- при внебольничной пневмонии (общая продолжительность ступенчатой терапии [внутривенное введение с последующим приемом внутрь]) – 7–14 дней;
- при остром синусите – 7 дней;
- при неосложненных инфекциях кожи и подкожных структур – 7 дней;
- при осложненных инфекциях кожи и подкожных структур (общая продолжительность ступенчатой терапии [внутривенное введение с последующим приемом внутрь]) – 7–21 день;
- при осложненных интраабдоминальных инфекциях (общая продолжительность ступенчатой терапии [внутривенное введение с последующим приемом внутрь]) – 5–14 дней;
- при неосложненных воспалительных заболеваниях органов малого таза – 14 дней.

Продолжительность лечения моксифлоксацином может достигать 21 дня. Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

Пациентам пожилого возраста, пациентам с нарушениями функции печени (класс А или В по классификации Чайлд–Пью), пациентам с нарушениями функции почек (в том числе при тяжелой степени почечной недостаточности с клиренсом креатинина ≤30 мл/мин/1,73 м^2), пациентам различных этнических групп, а также пациентам, находящимся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменений режима дозирования не требуется. Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина у детей до 18 лет не установлены.

Побочное действие

Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении моксифлоксацина в дозе 400 мг/сут (внутрь, при ступенчатой терапии [внутривенное введение с последующим приемом внутрь] и только внутривенно), получены из клинических исследований и постмаркетинговых сообщений и представлены в таблице ниже (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 ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Системно-органные классы (MedDRA)	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Грибковые суперинфекции			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		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	Анафилактический/анафилактоидный шок (в том числе потенциально угрожающий жизни)

			жизни)	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гиперлипидемия	Гипергликемия Гиперурикемия	Гипогликемия
Нарушения психики		Тревожность Психомоторная гиперактивность/агитация	Эмоциональная лабильность Депрессия (*в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки*) Галлюцинации	Деперсонализация Психотические реакции (*потенциально проявляющиеся в поведении 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 Нарушения координации, включая нарушения походки, вследствие головокружения или вертиго, в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых	Гиперестезия

			пациентов) Судороги с различными клиническими проявлениями (в том числе припадки «grand mal») Нарушения внимания Нарушения речи Амнезия Периферическая нейропатия и полинейропатия	
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 нарушения			Шум в ушах Ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое)	
Нарушения со стороны сердца и сосудов	Удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией	Удлинение интервала QT Ощущение сердцебиения Тахикардия Вазодилатация	Желудочковые тахиаритмии Обмороки Повышение артериального давления Снижение артериального давления	Неспецифические аритмии *Полиморфная желудочковая тахикардия* *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 эрозивной формы) 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 лактатдегидрогеназы) Повышение концентрации билирубина Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Желтуха Гепатит (преимущественно холестатический)	*Фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая смертельные случаи)*
Нарушения со				*Буллезные*

стороны кожи и мягких тканей				*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-двигательного аппарата* *Усиление симптомов миастении 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		Общее	Отеки	

расстройства и нарушения в месте введения		недомогание, неспецифическая боль, потливость		

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

Часто: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Нечасто: желудочковые тахиаритмии, гипотензия, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях – ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги с различными клиническими проявлениями (в том числе припадки «grand mal»), 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 при приеме свыше 10 дней. 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

Не требуется коррекции дозы при совместном применении с *атенололом, ранитидином, кальций-содержащими добавками, теофиллином, циклоспорином, пероральными контрацептивными средствами, глибенкламидом, итраконазолом, дигоксином, морфином, пробенецидом* (подтверждено отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином).

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 может быть значительно ниже желаемой. Следовательно,

антацидные препараты, антиретровирусные препараты (например, диданозин) и другие препараты, содержащие магний, алюминий, сукральфат, железо или цинк, следует назначать не менее чем за 4 ч до или через 4 ч после приема внутрь моксифлоксацина.

Варфарин

При совместном 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 взаимодействие между моксифлоксацином и варфарином не выявляется, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторирование 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 AUC и минимальной концентрации дигоксина не изменяется.

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

• антиаритмическими препаратами класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид и др.);

• антиаритмическими препаратами класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид и др.);

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

• трициклическими антидепрессантами;

• антимикробными препаратами (спарфлоксацин, эритромицин (внутривенно), пентамидин, противомалярийные препараты, особенно галофантрин);

• антигистаминными препаратами (терфенадин, астемизол, мизоластин);

• другими препаратами (цизаприд, винкамин (внутривенно), бепридил, дифеманил).

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 могут развиться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить врачу.

Очень редко анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока, даже после первого применения препарата. В таких случаях моксифлоксацин следует отменить и провести необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT. Моксифлоксацин следует принимать 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 пациентов, получавших моксифлоксацин, не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений и случаев смерти, 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: врожденных или приобретенных документированных удлинениях интервала QT, электролитных нарушениях, особенно некорригированной 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 средствами»).

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью:

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

У пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями при применении моксифлоксацина может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий. При приеме моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к развитию печеночной недостаточности (включая фатальные случаи) (см. раздел «Побочное действие»). Пациента следует проинформировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение препаратом.

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог.

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и с состояниями, подозрительными в отношении вовлечения ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорог или снижающими порог судорожной активности.

Не рекомендуется применение препарата у пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с тубооварильными или тазовыми абсцессами).

На фоне терапии фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, особенно у пожилых лиц и пациентов, получающих глюкокортикостероиды, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия. При появлении боли или признаков воспаления в месте повреждения сухожилия прием моксифлоксацина следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая моксифлоксацин, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита, ассоциированного с приемом антибиотиков. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения моксифлоксацином наблюдается тяжелая диарея. В этом случае препарат следует отменить и немедленно назначить соответствующую терапию. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

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

При приеме моксифлоксацина сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз). Пациента следует проинформировать о том, что в случае появления симптомов поражения кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение препаратом.

При применении хинолонов отмечаются реакции фотосенсибилизации. Однако при применении моксифлоксацина в клинической практике не отмечалось реакций фотосенсибилизации. Тем не менее пациенты, получающие моксифлоксацин, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей и ультрафиолетового облучения. 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 моксифлоксацина подавлять рост микобактерий может стать причиной взаимодействия моксифлоксацина *in vitro* с тестом на *Mycobacterium spp.*,

приводящего к ложноотрицательным результатам при анализе образцов пациентов, которым в этот же период проводится лечение моксифлоксацином.

У пациентов, которым проводилось лечение хинолонами, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости. Пациентов, которым проводилось лечение моксифлоксацином, 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 моксифлоксацин и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при применении моксифлоксацина у пациентов с психозами и/или с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Вследствие 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 *N. gonorrhoeae*, необходимо решить вопрос о дополнении эмпирической терапии моксифлоксацином соответствующим антибиотиком, который активен в отношении *N. gonorrhoeae* (например, цефалоспорином).

Дисгликемия

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении моксифлоксацина отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии моксифлоксацином дисгликемия возникала преимущественно у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию гипогликемическими препаратами для приема внутрь (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 и механизмами

Моксифлоксацин может нарушать способность 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 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5, 7 или 10 таблеток в банку для лекарственных средств из пластика (из полиэтилена высокого давления или полипропилена), укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена высокого давления или полипропилена).

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или стерильным ватным шариком медицинским.

Каждую банку, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 5 таблеток или 1 контурную ячейковую упаковку по 7 или 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Технология лекарств», Россия

Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей

При производстве на площадке ООО «Технология лекарств»

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

При производстве на площадке АО «Р-Фарм»

АО «Р-Фарм», Россия

150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская