

НД РБ
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

2434 Б-2022



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Моксидей/Moxiday 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Международное непатентованное название: Moxifloxacin / Моксифлоксацин.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: моксифлоксацин (в виде моксифлоксацина гидрохлорида) – 400 мг,

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лекарственный препарат Моксидей 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует применять для лечения бактериальных инфекций у пациентов 18 лет и старше, вызванных чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Моксидей назначают по следующим показаниям, если применение антибактериальных препаратов, которые обычно рекомендуются для лечения указанных инфекций считается нецелесообразным:

- острый бактериальный синусит (при подтвержденном диагнозе),
- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит.

Моксидей следует использовать по следующим показаниям, если применение антибактериальных лекарственных препаратов, обычно рекомендуемых для начального лечения указанных инфекций, нецелесообразно или оказалось неэффективным:

- внебольничная пневмония, исключая пневмонию тяжелой степени,
- неосложненные (от легкой до средней степени тяжести) воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. сальпингиты и эндометриты), не ассоциированные с тубоовариальным или тазовым абсцессом.

Моксидей 400 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, не рекомендуется для монотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза легкой и умеренной степени тяжести в связи с увеличением устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к моксифлоксацину; рекомендуется сочетание с другим соответствующим антибиотиком (например, из группы цефалоспоринов), если устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к моксифлоксацину не исключается (см. разделы 4.4 и 5.1).

Моксидей 400 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, может также использоваться для завершения курса терапии у пациентов с улучшением состояния во время первоначального лечения раствором для внутривенных инфузий Моксидей при следующих показаниях:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Моксидей в таблетках, не должен использоваться в качестве первоначальной терапии для любого типа инфекции кожи и мягких тканей или тяжелой степени внебольничной пневмонии.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных лекарственных препаратов.

4.2 РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 400 мг моксифлоксацина (1 таблетка) один раз в день.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек/печени

У пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени или у пациентов, находящихся на хроническом диализе, например, гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции печени ограничен (см. раздел 4.3).

Пожилые пациенты

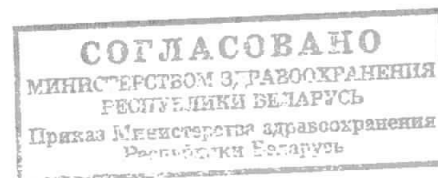
Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с низкой массой тела

Коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

Моксифлоксацин противопоказан детям и подросткам до 18 лет. Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина у детей и подростков не изучались (см. раздел 4.3).



Способ применения

Таблетку следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Возможен прием независимо от приема пищи.

Продолжительность лечения

Таблица 1. Длительность терапии у взрослых пациентов в зависимости от локализации инфекции

Тип инфекции	Продолжительность терапии, дни
Острый бактериальный синусит	7
Обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит	5-10
Внебольничная пневмония	10
Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза	14

В клинических исследованиях было изучено применение моксифлоксацина в форме таблеток, покрытых оболочкой, 400 мг, в течение 14 дней.

В клинических исследованиях перевод пациентов с инфузионной терапии на пероральную форму моксифлоксацина обычно производили в течение 4 дней (внебольничная пневмония) или 6 дней (осложненные инфекции кожи и мягких тканей) от начала лечения. Рекомендуемая суммарная продолжительность внутривенной и пероральной терапии составляет 7-14 дней при внебольничной пневмонии и 7-21 день при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей.

Не следует превышать рекомендуемую дозу (400 мг 1 раз в сутки) и продолжительность лечения для каждого показания.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- заболевания/повреждения сухожилий, связанные с применением хинолонов, в анамнезе;
- беременность и период лактации (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 18 лет.

Как в доклинических, так и в клинических исследованиях при введении моксифлоксацина наблюдались изменения электрофизиологии сердца в виде удлинения интервала QT. По соображениям безопасности моксифлоксацин противопоказан пациентам с:

- врожденным или приобретенным задокументированным удлинением интервала QT;
- нарушениями электролитного баланса, особенно при гипокалиемии;
- клинически значимой брадикардией;
- клинически значимой сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка;
- симптоматической аритмией в анамнезе.

Моксифлоксацин не следует применять одновременно с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5).

В связи с ограниченным клиническим опытом, моксифлоксацин также противопоказан пациентам с нарушением функции печени (класс C по Чайлд-Пью) и пациентам с увеличением уровня трансаминаз более чем в 5 раз от верхней границы нормы.

4.4 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Следует избегать применения моксифлоксацина у пациентов, в анамнезе которых имеется развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон- или фторхинолон-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел 4.8). Лечение таких пациентов моксифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения «пользы-риска» (см. раздел 4.3).

Удлинение интервала QT и потенциально связанные с этим клинические состояния

Установлено, что моксифлоксацин удлиняет интервал QTc на электрокардиограммах некоторых пациентов. В ходе анализа ЭКГ, полученных в рамках программы клинических испытаний, пролонгация интервала QTc при приеме моксифлоксацина составила 6 ± 26 миллисекунд, что составляет 1,4% по сравнению с исходным уровнем. Ввиду того, что исходная длина интервала QTc у женщин больше, чем у мужчин, женщины могут быть более восприимчивы к действию препаратов, пролонгирующих QTc. Люди пожилого возраста также проявляют большую восприимчивость к эффектам препарата на интервал QTc.

Моксифлоксацин следует с осторожностью назначать пациентам с предрасполагающими к аритмиям состояниями (особенно женщинам и пожилым пациентам), такими как острая ишемия миокарда или удлинение интервала QT, ввиду повышенного риска желудочковых аритмий (включая тахикардию типа «пируэт») и остановки сердечной деятельности (см. раздел 4.3). Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу.

При возникновении симптомов сердечной аритмии в период лечения моксифлоксацином следует прекратить прием препарата и сделать ЭКГ.

Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. Следует рекомендовать пациенту при появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции немедленно прекратить применение моксифлоксацина и обратиться к врачу. Рекомендуются оценивать соотношение между пользой от лечения моксифлоксацином и возможными рисками, перечисленными в разделе, особенно при легких инфекциях.

Гиперчувствительность/аллергические реакции

В некоторых случаях уже после первого применения лекарственного препарата может развиваться гиперчувствительность и аллергические реакции; очень редко анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока. В этих случаях лечение моксифлоксацином следует отменить и провести необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

Тяжелые нарушения функции печени

Имеются сообщения о случаях развития фульминантного гепатита, потенциально приводящего к угрожающей жизни печеночной недостаточности, в том числе к летальному исходу (см. раздел 4.8). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности, таких как быстро развивающаяся астения, сопровождающаяся желтухой, темной мочой, склонностью к кровотечению или печеночной энцефалопатией, необходимо обратиться к врачу до возобновления лечения моксифлоксацином.

При подозрении на нарушение функции печени необходимо провести оценку показателей ее функции с применением лабораторных и инструментальных методов.

Тяжелые кожные буллезные реакции

При лечении моксифлоксацином сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез) (см. раздел 4.8). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов поражений кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу до возобновления лечения моксифлоксацином.

Пациенты, склонные к судорогам

Применение лекарственных препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) и с состояниями, подозрительными в отношении вовлечения ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорог или снижающими порог судорожной активности. При возникновении судорог необходимо прекратить прием моксифлоксацина и принять соответствующие меры.

Периферическая невропатия

Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приведшей к парестезии, гипостезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости у пациентов, принимавших хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые применяют моксифлоксацин, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развились симптомы невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний (см. раздел 4.8).

Психические нарушения

Даже после первого применения хинолонов, включая моксифлоксацин, могут развиваться психические реакции. В очень редких случаях депрессия или психотические реакции вызывали суицидальные мысли и самоагрессию, в том числе попытки самоубийства (см. раздел 4.8). Если у пациента возникают подобные реакции, прием моксифлоксацина следует прекратить и принять соответствующие меры. Следует с осторожностью применять моксифлоксацин у пациентов с психическими нарушениями, а том числе в анамнезе.

Антибиотик-ассоциированная диарея/колит

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая моксифлоксацин, сопряжено с риском развития колита, ассоциированного с приемом антибиотиков, в том числе псевдомембранозного колита и диареи, вызываемой *Clostridium difficile*. Поэтому это важно учитывать при диагностике пациентов, у которых наблюдается тяжелая диарея на фоне применения моксифлоксацина. При подозрении на антибиотик-ассоциированную диарею и/или антибиотик-ассоциированный колит или

установлено их наличие, текущее лечение антибиотиками, включая моксифлоксацин, необходимо прекратить и немедленно принять соответствующие меры. Кроме того, следует принять соответствующие меры инфекционного контроля для снижения риска передачи инфекции. Препараты, ингибирующие перистальтику кишечника, противопоказаны пациентам, у которых наблюдается тяжелая диарея.

Пациенты с миастенией

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с миастенией (myasthenia gravis) в связи с возможным обострением заболевания.

Тендинит и разрыв сухожилия

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения (см. раздел 4.3 и 4.8). Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить применение моксифлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии (см. разделы 4.3. и 4.8).

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность сердечного клапана

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов. Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом, (включая случаи с летальным исходом), регургитации / недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.8).

Фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения «польза-риск» и рассмотрения других возможных вариантов терапии у пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, либо имеющих аневризму и/или расслоение аорты или заболевание сердечного клапана, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к их развитию:

- одновременно аневризма и расслоение аорты, и регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, патология соединительной ткани, такая как синдром Марфана или Элерса-Данлоса синдром, Тернера синдром, болезнь Бехчета, гипертония, ревматоидный артрит) либо,
- аневризма и расслоение аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена), либо
- регургитация / недостаточность сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, и ее разрыв, может быть повышен у пациентов, одновременно принимающих системные кортикостероиды.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Пациенты с нарушением функции почек

Пожилым пациентам с нарушениями функции почек следует применять моксифлоксацин с осторожностью при невозможности потребления достаточного количества жидкости, так как дегидратация повышает риск развития почечной недостаточности.

Фоточувствительность

При применении хинолонов, в том числе моксифлоксацина, отмечаются реакции фоточувствительности. По данным исследований, применение моксифлоксацина сопровождается более низким риском развития фоточувствительности. Тем не менее, пациентам, получающим моксифлоксацин, следует избегать воздействия прямых солнечных лучей и ультрафиолетового облучения.

Нарушения зрения

Если возникают проблемы со зрением или другие нарушения зрения, следует немедленно обратиться к офтальмологу (см. разделы 4.7 и 4.8).

Дисгликемия

Как и при применении других фторхинолонов, при применении моксифлоксацина сообщалось о нарушениях уровня глюкозы в крови, включая гипогликемию и гипергликемию (см. раздел 4.8). Дисгликемия в основном отмечалась у пациентов с сахарным диабетом, особенно пожилого возраста, которые получали моксифлоксацин одновременно с пероральными противодиабетическими препаратами (например, производными сульфонилмочевины) или инсулином. Сообщалось о случаях развития гипогликемической комы. У пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в семейном анамнезе или пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут развиваться гемолитические реакции при лечении хинолонами. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении моксифлоксацина у данной категории пациентов.

Пациенты с воспалительными заболеваниями органов малого таза

Для пациентов с осложненными воспалительными заболеваниями тазовых органов (например, связанными с тубоовариальными или тазовыми абсцессами), для которых показано внутривенное лечение, прием моксифлоксацина в таблетках по 400 мг не рекомендуется.

Воспалительные заболевания тазовых органов могут быть вызваны *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивой к фторхинолонам. Поэтому в случаях эмпирического лечения моксифлоксацин следует сочетать с другими соответствующими антибиотиками (например, из группы цефалоспоринов), если невозможно исключить устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к моксифлоксацину. Если после 3 дней лечения не достигнуто клиническое улучшение, терапия должна быть пересмотрена.

Пациенты с определенными осложненными инфекциями кожи и мягких тканей

Клиническая эффективность моксифлоксацина при лечении тяжелых ожогов, фасциита и инфекций диабетической стопы с остеомиелитом не определена.

*Пациенты с инфекциями, вызванными метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus**

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*. При подозрении, а также при подтверждении инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, следует начать лечение соответствующими антибактериальными препаратами (см. раздел 5.1).

Влияние на результаты микробиологических тестов

Прием моксифлоксацина может оказывать влияние на проведение культурального теста по обнаружению микобактерий (*Mycobacterium* spp.). Поскольку моксифлоксацин подавляет рост микобактерий, это приводит к получению ложноотрицательных результатов у пациентов, принимающих препарат.

Дети

В связи с неблагоприятным воздействием на хрящевую ткань в исследованиях на неполовозрелых животных (см. раздел 5.3), применение моксифлоксацина у детей и подростков до 18 лет противопоказано (см. раздел 4.3).

Моксифлоксацин должен применяться с осторожностью у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые могут снижать уровень калия в крови или лекарственные препараты для лечения клинически значимой брадикардии (см. разделы 4.3 и 4.5).

Важная информация о вспомогательных веществах

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, то есть практически не содержит натрия.

4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Взаимодействие с лекарственными препаратами

Нельзя исключать аддитивное влияние на интервал QT между моксифлоксацином и другими лекарственными препаратами, которые могут продлевать интервал QTc. Это может привести к повышенному риску желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Поэтому одновременное применение моксифлоксацина со следующими лекарственными препаратами противопоказано (см. раздел 4.3):

- антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- антипсихотические препараты (например, фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, султоприд);
- трициклические антидепрессанты;
- некоторые противомикробные препараты (саквинавир, спарфлоксацин, эритромицин для внутривенного введения, пентамидин, противомаларийные препараты, особенно галофантрин);
- некоторые антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- другие (цизаприд, винкамин для внутривенного введения, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые могут снижать уровень калия в крови (петлевые и тиазидные диуретики, слабительные и клизмы (в высоких дозах), кортикостероиды, амфотерицин В) или лекарственные препараты, которые могут вызывать клинически значимую брадикардию.

Антацидные средства, поливитамины и минералы

Необходимо соблюдать интервал в 6 часов между приемом моксифлоксацина и препаратов, содержащих би- или тривалентные катионы, таких как антациды, содержащие магний или алюминий, диданозин, сукральфат, препараты железа и цинка.

Прием моксифлоксацина одновременно с этими средствами может приводить к нарушению всасывания моксифлоксацина вследствие образования хелатных комплексов с многовалентными катионами, содержащимися в этих препаратах. В результате концентрация моксифлоксацина в плазме может быть значительно ниже желаемой.

Активированный уголь

При одновременном приеме внутрь активированного угля и моксифлоксацина в дозе 400 мг системная биодоступность препарата снижается более, чем на 80% в результате торможения его абсорбции. Одновременное применение моксифлоксацина и активированного угля не рекомендуется (за исключением случаев передозировки, см. раздел 4.9).

Дигоксин

При назначении повторных доз моксифлоксацина у здоровых добровольцев максимальная концентрация дигоксина увеличилась приблизительно на 30%, при этом площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и минимальная концентрация дигоксина не изменились.

Глибенкламид

В исследованиях на пациентах, страдающих сахарным диабетом, одновременное применение моксифлоксацина и глибенкламида сопровождалось снижением максимальной концентрации глибенкламида в плазме крови на 21%. Одновременное применение моксифлоксацина и глибенкламида может, в теории, вызывать легкую преходящую гипергликемию. Однако наблюдаемые изменения фармакокинетики глибенкламида не сопровождались изменениями его фармакодинамики (уровней глюкозы в крови и инсулина). Таким образом, взаимодействие между моксифлоксацином и глибенкламидом не является клинически значимым.

Изменение международного нормализованного отношения (МНО)

У пациентов, получавших пероральные антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в особенности с фторхинолонами, макролидами, тетрациклинами, ко-тримоксазолом и некоторыми цефалоспоридами, отмечаются случаи повышения антикоагуляционной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующего воспалительного процесса), возраст и общее состояние пациента. У пациентов, получающих совместное лечение моксифлоксацином и антикоагулянтами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу пероральных противосвертывающих препаратов. В клинических исследованиях было показано отсутствие взаимодействия между моксифлоксацином и ранитидином, пробеницидом, пероральными контрацептивными средствами, кальцийсодержащими добавками, морфином, теофиллином, циклоспорином и интраконазолом.

Эти результаты были подтверждены в исследованиях с человеческим цитохромом P450 *in vitro*. Таким образом, метаболическое взаимодействие, опосредованное цитохромом P450, маловероятно.

Взаимодействие с продуктами питания

Моксифлоксацин не взаимодействует с пищей, включая молочные продукты.

4.6 ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Безопасность моксифлоксацина при беременности не установлена. Исследования на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Риск для человека не установлен.

Поскольку в экспериментах на неполовозрелых животных наблюдалось повреждение опорных хрящей под действием фторхинолонов, а у детей, получавших некоторые фторхинолоны, было отмечено обратимое повреждение суставов, применение моксифлоксацина во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Данные о применении моксифлоксацина у женщин в период лактации и кормления грудью отсутствуют. Согласно данным доклинических исследований, небольшое количество моксифлоксацина выделяется с грудным молоком. Ввиду отсутствия соответствующих клинических данных и повреждающего действия моксифлоксацина на развитие и рост ткани хряща в опорных суставах у неполовозрелых животных, применение моксифлоксацина в период лактации противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

В доклинических исследованиях влияния моксифлоксацина на фертильность не было выявлено (см. раздел 5.3).

4.7 ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Специальных исследований не проводилось. Фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут приводить к нарушению способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами вследствие реакций со стороны ЦНС (головокружение, острая преходящая потеря зрения, см. раздел 4.8), которые могут оказать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, при применении моксифлоксацина в дозе 400 мг (пероральная и ступенчатая терапия).

За исключение тошноты и диареи, частота встречаемости нежелательных реакций не превышала 3%.

Нежелательные реакции сгруппированы по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости. Частота развития нежелательных реакций определяется по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	суперинфекции, вызванные резистентными бактериями или грибами (например, оральная и вагинальная кандидоз)	часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, эозинофилия, увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО)	нечасто
	увеличение концентрации протромбина и уменьшение МНО, агранулоцитоз, панцитопения	очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	аллергические реакции (см. раздел 4.4)	нечасто
	Анафилактические реакции, в т.ч. очень редкий угрожающий жизни анафилактический шок (см. раздел 4.4), аллергический отек/ангионевротический отек, включая отек гортани, потенциально угрожающий жизни (см. раздел 4.4)	редко
Эндокринные нарушения	Синдром нарушения секреции антидиуретического гормона	очень редко
Нарушения метаболизма и питания	гиперлипидемия	нечасто
	гипергликемия, гиперурикемия	редко
	гипогликемия, гипогликемическая кома	очень редко
Психические нарушения*	тревожные реакции, психомоторная гиперактивность/беспокойство	нечасто
	эмоциональная лабильность, депрессия (в очень редких случаях может сопровождаться самоагрессией, в т.ч. суицидальными мыслями или попытками суицида, см. раздел 4.4), галлюцинации	редко
	деперсонализация, психотические реакции (в	очень редко

	очень редких случаях потенциально приводящие к самоповреждающему поведению, такому как суицидальное мышление/мысли или попытки суицида, см. раздел 4.4.	
Нарушения со стороны нервной системы*	головная боль, головокружение	часто
	парестезия и дизестезия, нарушение вкусовых ощущений (в т.ч. агевзия в очень редких случаях), спутанность сознания и дезориентация, нарушения сна (преимущественно бессонница), тремор, вертиго, сонливость	нечасто
	гипестезия, нарушения обоняния (включая anosmia), атипичные сновидения, нарушение координации (включая нарушения походки, особенно в результате головокружения или вертиго), судороги, в т.ч. эпилептические припадки (см. раздел 4.4), нарушение внимания, нарушение речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия	редко
	гиперестезия	очень редко
Нарушения со стороны органа зрения*	нарушения зрения, включая диплопию и нечеткое зрение (особенно в сочетании с реакциями со стороны ЦНС, см. раздел 4.4)	нечасто
	фотофобия	редко
	временная потеря зрения (особенно в сочетании с реакциями со стороны ЦНС, см. разделы 4.4 и 4.7), увеит и двусторонняя острая трансллюминация радужной оболочки глаза (см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*	тиннитус, нарушение слуха, включая глухоту (обычно обратимая)	редко
Нарушения со стороны сердца**	удлинение интервала QT у пациентов с гипокалиемией (см. разделы 4.3 и 4.4)	часто
	удлинение интервала QT (см. раздел 4.4), учащенное сердцебиение, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия	нечасто
	желудочковая тахиаритмия, синкопа (резкая и кратковременная потеря сознания)	редко
	неспецифическая аритмия, тахикардия по типу «пируэт» (см. раздел 4.4), остановка сердца (см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны сосудов**	вазодилатация	нечасто
	гипертензия, гипотензия	редко
	васкулит	очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка (в т.ч. астматическое состояние)	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, рвота, желудочно-кишечные и абдоминальные боли, диарея	часто
	снижение аппетита, запор, диспепсия,	нечасто

	метеоризм, гастрит, повышение уровня амилазы	
	дисфагия, стоматит, антибиотико- ассоциированный колит (в т.ч. псевдомембранозный колит, в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями, см. раздел 4.4).	редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение уровня трансаминаз	часто
	нарушение функции печени (в т.ч. повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), повышение уровня билирубина, повышение уровня гамма-глутамил-трансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	нечасто
	желтуха, гепатит (преимущественно холестатический)	редко
	фульминантный гепатит, потенциально приводящий к угрожающей жизни печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом, см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд, сыпь, крапивница, сухость кожи	нечасто
	буллезные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально угрожающий жизни, см. раздел 4.4)	очень редко
	Острый генерализованный экзантематозный пустулез	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*	артралгия, миалгия	нечасто
	тендинит (см. раздел 4.4), мышечные судороги, мышечная слабость	редко
	разрыв сухожилия (см. раздел 4.4), артрит, мышечная ригидность, обострение симптомов тяжелой миастении (см. раздел 4.4)	очень редко
	рабдомиолиз	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	обезвоживание	нечасто
	нарушение функции почек (включая повышение азота мочевины и креатинина), почечная недостаточность (см. раздел 4.4).	редко
Общие нарушения и реакции в месте введения*	общее недомогание (преимущественно астения или усталость), болезненное состояние (в т.ч. боль в спине, груди, тазовой области и конечностях), потливость	нечасто
	отеки	редко

* Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакциях с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека и органы чувств (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия, слабость, нарушение памяти, сна,

2434 Б-2022

слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска (см. раздел 4.4).

**Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации / недостаточности сердечного клапана у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.4).

В очень редких случаях сообщалось о следующих нежелательных реакциях, о которых сообщалось после лечения другими фторхинолонами, которые также могут возникать и при лечении моксифлоксацином: повышение внутричерепного давления (включая псевдоопухоль головного мозга), гипернатриемия, гиперкальциемия, гемолитическая анемия, реакции светочувствительности (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему:

Республика Беларусь

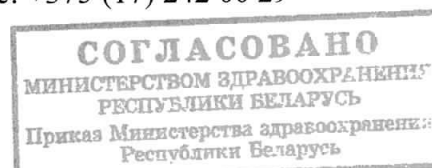
220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by;

<http://www.rceth.by>



4.9 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфического антидота нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию с ЭКГ-мониторингом ввиду возможного удлинения интервала QT. Немедленный прием активированного угля после таблеток Моксидей помогает предотвратить излишнее увеличение системного воздействия моксифлоксацина. При одновременном приеме активированного угля и 400 мг моксифлоксацина системная биодоступность моксифлоксацина снижается более чем на 80%. Использование активированного угля для лечения передозировки при пероральном приеме лекарственного препарата может быть целесообразным для предотвращения чрезмерного увеличения системного воздействия моксифлоксацина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Антибактериальные средства, производные хинолона. Фторхинолоны.

Код АТС: J01MA14.

Механизм действия

Моксифлоксацин имеет активность *in vitro* против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных организмов.

Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием обоих типов топоизомеразы II (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) - ферментов, контролирующей репликацию, транскрипцию и репарацию ДНК микробной клетки.

Установлено, что С8-метокси-группа в структуре моксифлоксацина повышает активность препарата против грамположительных микроорганизмов и способствует селекции устойчивых штаммов грамположительных бактерий по сравнению с С8-Н-группой. Наличие азабициклоструктуры в положении С-7 в структуре предотвращает активный

эффлокс, связанный с генами *Nor A* или *pmr A*, наблюдаемый у определенных грамположительных бактерий.

Фармакодинамические исследования продемонстрировали концентрационнозависимую бактерицидную активность.

Минимальные бактерицидные концентрации лекарственного препарата в целом близки к минимальным ингибирующим концентрациям (МИК).

Влияние на кишечную микрофлору человека

В исследованиях, проведенных на добровольцах, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина: снижение концентраций *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., а также анаэробов *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp.. Для *Bacteroides fragilis* наблюдалось увеличение концентрации. Эти изменения были обратимыми в течение двух недель.

Механизм формирования резистентности

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не нарушают антибактериальную активность моксифлоксацина. Другие механизмы резистентности, такие как барьеры, препятствующие проникновению (у *Pseudomonas aeruginosa*), и механизмы оттока, могут влиять на чувствительность к моксифлоксацину.

В исследованиях *in vitro* показано, что резистентность к моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций в обоих типах топоизомеразы II, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Моксифлоксацин является слабым субстратом для механизмов активного оттока в грамположительных микроорганизмах.

Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к хинолонам. Тем не менее, некоторые устойчивые к другим хинолонам грамположительные микроорганизмы сохраняют чувствительность к моксифлоксацину.

Пределы чувствительности

Клинические предельные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) и диаметры зон диффузии диска моксифлоксацина, установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST) (версия 11.0 от 01.01.2021, www.eucast.org)

Микроорганизм	Пограничные значения МИК (мг/л)		Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)	
	Чувствительность	Резистентность	Чувствительность	Резистентность
	≤	>	≥	<
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,25	28 ^{A,B}	28 ^{A,B}
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	22 ^{A,C}	22 ^{A,C}
<i>Streptococcus</i> группы A, B, C, G	0,5	0,5	19 ^{A,C}	19 ^{A,C}
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125	0,125	28 ^{D,E}	28 ^{D,E}
<i>Moraxella catarrhais</i>	0,25	0,25	26 ^{D,E}	26 ^{D,E}
<i>Enterobacterales</i>	0,25	0,25	22	22
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	25	25
Фармакокинетические/фармакодинамические	0,25	0,25	—	—

(невидоспецифические) пограничные значения				
---	--	--	--	--

А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать диско-диффузионный метод с норфлоксацином.

В. Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, также расцениваются как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к норфлоксацину, следует определять чувствительность к каждому препарату.

С. Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, расцениваются как чувствительные к левофлоксацину и моксифлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к норфлоксацину, следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально.

Д. Для скрининга резистентности к фторхинолонам может быть использован диск с налидиксовой кислотой.

Е. Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте, следует расценивать как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к налидиксовой кислоте, следует определять чувствительность к каждому препарату, так как такие изоляты могут быть резистентными к фторхинолонам.

Микробиологическая чувствительность

Микробиологическая чувствительность к антибиотикам изменяется в зависимости от региона и с течением времени. Желательно принимать во внимание локальные данные по чувствительности, особенно, если речь идет о лечении тяжелых инфекций. Следует проконсультироваться с экспертами, если локальные данные о резистентности ставят под вопрос эффективность лекарственного препарата для лечения некоторых типов инфекций.

Обычно чувствительные виды

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus**⁺ (метициллин-чувствительный)

Streptococcus agalactiae (группа В)

Группа *Streptococcus milleri** (*S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (группа А)

Группа *Streptococcus viridans* (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter baumannii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Анаэробные микроорганизмы

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

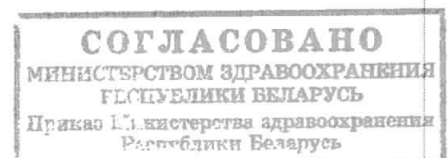
Прочие микроорганизмы


*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

Chlamydia trachomatis *

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalum



<i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	
Виды, у которых приобретенная резистентность может представлять проблему	
<u>Аэробные грамположительные микроорганизмы</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-резистентный) ⁺	
<u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺ <i>Proteus mirabilis</i> *	
<u>Анаэробные микроорганизмы</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*	
Природно устойчивые микроорганизмы	
<u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
* Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными. ⁺ Метициллин-резистентные <i>S. aureus</i> с большой вероятностью являются резистентными к фторхинолонам. Для метициллин-резистентных <i>S. aureus</i> сообщалась частота резистентности к моксифлоксацину > 50%. [#] Штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, являются обычно резистентными к фторхинолонам.	

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Всасывание

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

Фармакокинетика моксифлоксацина при приеме в дозе от 50 до 800 мг однократно, а также по 600 мг/сутки в течение 10 дней, является линейной. После однократного приема 400 мг моксифлоксацина максимальная концентрация (C_{max}) в крови достигается в течение 0,5-4 часов и составляет 3,1 мг/л. Максимальная и минимальная концентрации в плазме в равновесном состоянии (400 мг однократно ежедневно) были 3,2 и 0,6 мг/л, соответственно. В равновесном состоянии воздействие лекарственного препарата в пределах интервала дозирования примерно на 30% выше, чем после первой дозы.

Распределение

Моксифлоксацин очень быстро распределяется во внесосудистом русле; после приема 400 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляет 35 мг/ч/л. Равновесный объем распределения (V_{ss}) моксифлоксацина приблизительно 2 л/кг. В исследованиях *in vitro* и *ex vivo* связывание моксифлоксацина с белками составило примерно 40-42% независимо от концентрации лекарственного средства. Моксифлоксацин в основном связывается с альбуминами плазмы.

После перорального приема однократной дозы моксифлоксацина 400 мг наблюдали следующие максимальные концентрации (среднее геометрическое):

Ткань	Концентрация	Уровень в плазме крови
Плазма	3,1 мг/л	-
Слюна	3,6 мг/л	0,75 – 1,3
Жидкость кожного волдыря	1,6 мг/л	1,7 ¹
Слизистая бронхов	5,4 мг/кг	1,7 – 2,1
Альвеолярные макрофаги	56,7 мг/кг	18,6 – 70,0
Жидкость эпителиальной выстилки	20,7 мг/л	5-7
Верхнечелюстной синус	7,5 мг/кг	2,0
Этmoidный синус	8,2 мг/кг	2,1
Носовые полипы	9,1 мг/кг	2,6
Интерстициальная жидкость	1,0 ² мг/л	0,8 - 1,4 ^{2,3}
Женские половые органы*	10,2 ⁴ мг/кг	1,72 ⁴

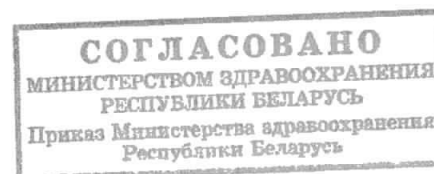
* - внутривенное однократное введение 400 мг

¹ - данные через 10 часов после применения

² - концентрация несвязанного лекарственного препарата

³ - концентрация через 3-36 часов

⁴ - в конце инфузии



Метаболизм

После прохождения 2-й фазы биотрансформации моксифлоксацин выводится из организма почками и желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) как в неизменном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуроидов (M2). Данные метаболиты применимы только по отношению к организму человека и не обладают антимикробной активностью.

В клинической фазе I и в ходе исследований *in vitro* не было обнаружено метаболически значимых фармакокинетических взаимодействий с другими активными веществами вследствие биотрансформации I фазы с участием ферментов цитохрома P450. Доказательства окислительного метаболизма отсутствуют.

Выведение

Период полувыведения моксифлоксацина составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после приема в дозе 400 мг составляет от 179 до 246 мл/мин. Почечный клиренс составляет примерно 24-53 мл/мин, что предполагает частичную канальцевую реабсорбцию лекарственного препарата в почках.

После приема дозы 400 мг выведение с мочой (около 19% - лекарственный препарат в неизменном виде, около 2,5% - M1 и около 14% - M2) и калом (около 25% - лекарственный препарат в неизменном виде, около 36% - M1 и отсутствие вывода в виде M2) в целом составило около 96%.

Сочетанное применение моксифлоксацина с ранитидином и пробенецидом не влияет на почечный клиренс активного вещества.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с низкой массой тела

У здоровых добровольцев с низкой массой тела (в частности, у женщин) и у здоровых добровольцев пожилого возраста наблюдалась более высокая концентрация лекарственного препарата в плазме крови.

Нарушения функций почек

При почечной недостаточности (включая клиренс креатинина >20 мл/мин/1,73 м²) фармакокинетика моксифлоксацина существенно не изменяется. Концентрации метаболита M2 (ацилглюкуроид) увеличиваются в 2,5 раза при снижении функции почек (при клиренсе креатинина <30 мл/мин/1,73 м²).

Нарушения функций печени

Фармакокинетические исследования, проведенные на сегодняшний день в отношении пациентов с печеночной недостаточностью (А, В по классификации Чайлда - Пью), не позволяют сделать какие-либо четкие выводы об изменениях у здоровых добровольцев. Нарушение функции печени связано с повышением в плазме уровня метаболита М1. Концентрации неизмененного активного вещества остаются сопоставимыми с таковыми у здоровых добровольцев. На сегодняшний день существует недостаточно опыта клинического применения в отношении пациентов с печеночной недостаточностью.

5.3 ДАННЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

У мышей и обезьян наблюдалось воздействие на кроветворную систему (незначительное уменьшение количества эритроцитов и тромбоцитов). Как и при применении других фторхинолонов, гепатотоксичность (повышение активности печеночных ферментов и вакуольная дегенерация) наблюдалась у мышей, обезьян и собак. У обезьян отмечалось токсическое поражение ЦНС (судороги). Данные эффекты проявлялись только после введения высоких доз моксифлоксацина или после длительного применения.

В исследованиях генотоксичности *in vitro* было показано, что моксифлоксацин, как и другие хинолоны, проявляет мутагенную активность, как на бактериальных клетках, так и на клетках млекопитающих. Так как эти эффекты можно объяснить взаимодействием с гиразой в бактериальной клетке и, при более высоких концентрациях, с топоизомеразой II в клетках млекопитающих, можно установить пороговую концентрацию для генотоксичности. В исследованиях *in vivo* никаких признаков генотоксичности обнаружено не было, несмотря на использование очень высоких доз моксифлоксацина. Таким образом, терапевтическая доза для человека может считаться безопасной в этом отношении. Моксифлоксацин не оказывал канцерогенного эффекта в ходе проведенного на крысах исследования воздействия, способствующего росту опухоли.

Многие хинолоны фотореактивны и могут индуцировать фототоксический, фотомутагенный и фотоканцерогенный эффекты. В то же время, в комплексной программе исследований *in vitro* и *in vivo* было доказано, что моксифлоксацин не обладает фототоксическими и фотогенотоксическими свойствами. При тех же условиях другие хинолоны индуцируют указанные эффекты.

В высоких концентрациях моксифлоксацин подавляет быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления и может вызывать удлинение интервала QT. В токсикологических исследованиях, проведенных на собаках, применение внутрь доз ≥ 90 мг/кг, приводящих к плазменным концентрациям ≥ 16 мг/л, вызывало удлинение интервала QT, но других изменений, в частности появления аритмий, не наблюдалось. Только после внутривенного введения очень высоких кумулятивных доз, превышающих терапевтическую дозу у человека в 50 раз (>300 мкг/кг), приводящих к плазменным концентрациям ≥ 200 мг/л (более чем 40-кратное превышение терапевтического уровня), наблюдались обратимые вентрикулярные аритмии без летального исхода.

Как известно, хинолоны вызывают повреждения в хряще основных диартродиальных суставов у неполовозрелых животных. Минимальная доза моксифлоксацина для приема внутрь, вызывающая хондротоксичность у неполовозрелых собак, в четыре раза превышала максимально рекомендованную терапевтическую дозу в 400 мг (из расчета на 50 кг массы тела), при этом концентрация моксифлоксацина в плазме крови в 2-3 раза превышала таковую при максимальной терапевтической дозе у человека.

В исследованиях токсичности при многократном введении на крысах и обезьянах (продолжительностью до 6 месяцев) не было обнаружено никаких признаков окулотоксичности. У собак высокие пероральные дозы (≥ 60 мг/кг) приводили к плазменным концентрациям ≥ 20 мг/л, вызывая изменения в электроретинограмме и в отдельных случаях атрофию сетчатки.

При изучении влияния моксифлоксацина на репродуктивную функцию у крыс, кроликов и обезьян получены данные о возможности проникновения моксифлоксацина через плаценту. Исследования, проводимые на крысах (при применении моксифлоксацина внутрь и внутривенно) и обезьянах (при применении моксифлоксацина внутрь), не выявили тератогенного действия моксифлоксацина и его влияния на фертильность. Небольшое увеличение частоты развития позвоночной или реберной мальформации наблюдалось у плодов кроликов, но только при дозе (20 мг/кг внутривенно), оказывавшей сильное токсическое действие на организм матери.

Выявлено увеличение числа выкидышей у обезьян и кроликов при применении моксифлоксацина в дозах, при которых его плазменная концентрация соответствовала концентрации в плазме крови человека после приема препарата в терапевтической дозе. У крыс наблюдалось уменьшение массы плодов, небольшое увеличение длительности беременности, увеличение числа выкидышей и спонтанной активности потомства обоих полов при применении моксифлоксацина, доза которого в 63 раза превышала рекомендованную, а концентрация находилась в терапевтическом диапазоне для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), натрия крахмал гликолят (тип А), маннитол (Е421), магния стеарат.

Состав пленочной оболочки Опандрай® II 85F240036 (розовый): спирт поливиниловый, частично гидролизованный (Е1203), титана диоксид (Е171), макрогол/ПЭГ (Е1521), тальк (Е553b), оксид железа красный (Е172), оксид железа желтый (Е172).

6.2 НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Не применимо

6.3 СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.



6.4 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ХРАНЕНИИ

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25°C.

6.5 ХАРАКТЕР И СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ

7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

1 контурная ячейковая упаковка вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УНИЧТОЖЕНИИ ИСПОЛЬЗОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ ОТХОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ РАБОТЫ С НИМ.

Нет особых требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать установленном порядке.

6.7 УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма».

223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи,
ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35,
e-mail: rebpharma@rebpharma.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 03.05.2017

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА

Общая характеристика лекарственного препарата Моксидей доступна на веб-сайте
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: www.rceth.by

