

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
МОКСИФЛЮКСАЦИН**

Регистрационный номер: ЛП-004826
Торговое наименование: Моксифлоксацин
Международное непатентованное или группировочное наименование: моксифлоксацин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав:
1 таблетка содержит:
Действующее вещество: моксифлоксацин гидрохлорид — 436,3 мг, в пересчете на моксифлоксацин — 400,0 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 97,5 мг, лактоза моногидрат (сахар молочный) — 51,2 мг, кроскармеллоза натрия — 3,25 мг, повидон-К25 — 6,5 мг.
Состав оболочки: гипромелоза — 8,4 мг, титана диоксид — 4,3 мг, макропол-4000 — 2,1 мг, краситель железа оксид желтый — 0,2 мг.
Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с бежевым оттенком цвета. На поперечном разрезе таблетки — ядро светло-желтого цвета.
Фармакологическая группа: противомикробное средство — фторхинолон.
Код ATХ: J01MA14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к цепепицидным цепеплосорбинам, аминогликозидам, макрополидам и тетрациклинам не нарушают антибактериальную активность моксифлоксацина. Переустойчивость между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. До сих пор не наблюдалось случаев плазмидной устойчивости, общая частота развития устойчивости очень незначительна (10^{-10} %). Резистентность к моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций. Многократное воздействие моксифлоксацина на микроборганизмы в концентрациях ниже минимальной ингибитирующей концентрации (МИК) сопровождается либо незначительным увеличением МИК. Отмечается 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 C8 увеличивает активность моксифлоксацина и снижает образование резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение бициклической группы в положении C7 предупреждает развитие активного эффлюса (механизма резистентности к фторхинолонам).

Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамнегативных микроорганизмов, анаэробов, кислотустойчивых бактерий и атипичных бактерий, таких как *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, а также бактерий, резистентных к гликопептидам и макролидам антибиотикам.

Влияние на кишечную микрофлору человека

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

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает следующие микроорганизмы:

Чувствительные	Умеренно-чувствительные	Резистентные
Грамположительные		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Streptococcus viridans</i> (включая штаммы, устойчивые к метициллину и антибиотикам, в том числе устойчивые к антибиотикам, какими являются (МИК >2 мкг/мл), цепеплосорбины I и II поколения (например, цефуроксим), макрополиды, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол)		
<i>Streptococcus pyogenes</i> (группы A)*		
<i>Groupa Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i> *, <i>S. constellatus</i> *, и <i>S. intermedius</i> *)		
<i>Groupa Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. constellatus</i>)		
<i>Streptococcusagalactiae</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (чувствительные к метициллину штаммы)*	<i>Staphylococcus aureus</i> (резистентные к метициллину/офлоксацину штаммы)**	
<i>Coagulase-negative staphylococci</i> (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>), чувствительные к метициллину штаммы	<i>Coagulase-negative staphylococci</i> (<i>S. cohnii</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i>), резистентные к метициллину штаммы	
<i>Enterococcus faecalis</i> * (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)		
<i>Enterococcus avium</i> *		
<i>Enterococcus faecium</i> *		
Грамнегативные		
<i>Haemophilus influenzae</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
<i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Escherichia coli</i> *	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
<i>Klebsiella oxytoca</i>		
<i>Citrobacter freundii</i>		
<i>Enterobacter spp.</i> (<i>E. aerogenes</i> , <i>E. intermedius</i> , <i>E. sakazakii</i>)		
<i>Enterobacter cloacae</i> *		
<i>Pantoea agglomerans</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>		
<i>Burkholderia cepacia</i>		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
<i>Proteus mirabilis</i> *		
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Morganella morgani</i>	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	
	<i>Providencia spp.</i> (<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>)	
Анаэробные		
<i>Bacteroides spp.</i> (<i>B. fragilis</i> *, <i>B. distasonis</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. ovatus</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>B. vulgaris</i>)*		
<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i> *	
<i>Porphromonas spp.</i>		
<i>Prevotella spp.</i>		
<i>Propionibacterium spp.</i>		
	<i>Clostridium spp.*</i>	
Атипичные		
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *		
<i>Chlamydia trachomatis</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *		
<i>Mycoplasma hominis</i>		
<i>Mycoplasma genitalium</i>		
<i>Legionella pneumophila</i> *		
<i>Coxiella burnetii</i>		

* — чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

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

Если у пациентов, проходящих лечение в стационаре, значение площади фармакотерапевтической кровью «концентрация-время» (AUC/MIC₉₀) превышает 125, а максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}/MIC_{90}) находится в пределах 8–10, то это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значения этих суррогатных параметров обычно меньше: AUC/MIC₉₀ >30–40.

Параметр (среднее значение)	AUC* (%)	Сmax/MIC ₉₀
MIC ₉₀ 0,125 мкг/мл	276	23,6
MIC ₉₀ 0,25 мкг/мл	140	11,8
MIC ₉₀ 0,5 мкг/мл	70	5,9

* AUC — площадь под ингибитирующей кривой (составление AUC/MIC₉₀).

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

Фармакокинетика

Всасывание и first-pass metabolism

При перворальном приеме моксифлоксацина всасывается быстро и почти полностью. Абсолютная биодоступность составляет около 91%.

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

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

При приеме моксифлоксацина вместе с пищей отмечается незначительное увеличение времени достижения С_{max} (на 2 часа) и незначительное снижение С_{max} (приблизительно на 15%), при этом длительность абсорбции не изменяется. Однако, эти данные не имеют клинического значения, и препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

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

Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме крови, создаются в легочной ткани (в том числе, в эпителизиальной жидкости, альвеолярных макрофагах), в носовых пазухах (высеваемой выделенной и эпидемической пазухах), в носовых полостях, в экссудатах из очага кожного воспаления. В интерстициальной жидкости и в слизи моксифлоксацина определяется в свободном, не связанном с белками плазмы, в концентрации выше, чем в плазме. Кроме того, высокие концентрации моксифлоксацина определяются в органах брюшной полости и перitoneальной жидкости, а также в тканях жировых полых органов.

Метabolismus

После прохождения 2-й фазы биотрансформации моксифлоксацин выводится из организма почками и кишечником, как в неизмененном виде, так и в виде нескольких сульфодегидрированных (M1) и глюкуронидов (M2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты M1 и M2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходные соединение и не оказывают негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносят.

Выведение

Период полувыведения моксифлоксацина составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после приема в дозе 400 мг составляет от 179 до 246 мг/мин. Период полувыведения 24–53 минут, что свидетельствует о частоте выведения моксифлоксацина из организма почками.

При исследовании фармакокинетики моксифлоксацина у мужчин и женщин были выявлены различия в 33% по показателю площади концентрации-время (AUC) и в 10% по максимальной концентрации в плазме крови (С_{max}). Восorption моксифлоксацина не зависело от пола. Различия в показателях AUC и С_{max} были обусловлены скорее различиями в весе, чем полом и не являются клиническими значимыми.

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

Дети

Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

Влияние функции печени

Не выявлено существенных различий в концентрации моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции печени (классы A, B 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:

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

* Осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу)

• Осложненные инфекции кожи и подкожных структур, включая полипилярную инфекцию, в том числе внутрибрюшинные абсцессы

• Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (включая сальпингиты и эндометриты)

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

- острый синусит
- обострение хронического бронхита.

*Стрептококк *pyogenes* с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам из таких групп, как пенициллины (при МИК ≥ 2 мкг/мл),