МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003360- 060919
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛВЕЛОН-МФ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Алвелон-МФ

Международное непатентованное или группировочное наименование:

моксифлоксацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Состав на одну таблетку

Действующее вещество: моксифлоксацина гидрохлорид – 436,80 мг, в пересчете на моксифлоксацин основание – 400,00 мг.

Вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая – 101,80 мг, кальция гидрофосфат (кальция гидрофосфат безводный) – 73,09 мг, кроскармеллоза натрия – 33,94 мг, повидон - К30 – 27,17 мг, магния стеарат – 6,00 мг.

Оболочка: ОПАДРАЙ® 03F240015 Розовый (OPADRY® 03F240015 Pink) [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 10,60 мг, титана диоксид – 3,24 мг, макрогол - 4000 (полиэтиленгликоль - 4000) – 3,00 мг, краситель железа оксид красный – 0,36 мг] – 17,20 мг.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые. На срезе от светло-желтого до желтого цвета, допускается зеленоватый оттенок.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: J01MA14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Моксифлоксацин – бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия, 8-метоксифторхинолон. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток. Минимальные бактерицидные концентрации моксифлоксацина в целом сопоставимы с его минимальными ингибирующими концентрациями (МИК).

Механизмы резистентности

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспоринам, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. До сих пор также не наблюдалось случаев плазмидной устойчивости. Общая частота развития устойчивости очень незначительна (10^{-7}-10^{-10}). Резистентность к моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций. Многократное воздействие моксифлоксацина на микроорганизмы в концентрациях ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИК) сопровождается лишь незначительным увеличением МИК.

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

Установлено, что добавление в структуру молекулы моксифлоксацина метоксигруппы в положении С8 увеличивает активность моксифлоксацина и снижает образование резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение бициклоаминовой группы в положении С7 предупреждает развитие активного эффлюкса, механизма резистентности к фторхинолонам.

Моксифлоксацин in vitro активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и

атипичных бактерий, таких как Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Legionella spp., а также бактерий, резистентных к β-лактамным и макролидным антибиотикам.

Влияние на кишечную микрофлору человека

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

Тестирование чувствительности in vitro

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает следующие микроорганизмы:

Чувствительные	**Умеренно чувствительные**	**Резистентные**
Грамположительные		
Gardnerella vaginalis		
Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, устойчивые к пенициллину, и штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам), а также штаммы, устойчивые к двум или более антибиотикам, таким как пенициллин (МИК≥2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол		
Streptococcus pyogenes (группа A)*		

Группа Streptococcus milleri (S. anginosus*, S. constellatus* и S. intermedius*)		
Группа Streptococcus viridans (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus, S. constellatus)		
Streptococcus agalactiae		
Streptococcus dysgalactiae		
Staphylococcus aureus (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 непродуцирующие β-лактамазы)*		

Haemophilus parainfluenzae*		
Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
Bordetella pertussis		
Legionella pneumophila	Escherichia coli*[a]	
Acinetobacter baumanii	Klebsiella pneumoniae*[a]	
	Klebsiella oxytoca	
	Citrobacter freundii*	
	Enterobacter spp. (E.aerogenes, E.intermedius, E.sakazaki)	
	Enterobacter cloacae*	
	Pantoea agglomerans	
		Pseudomonas aeruginosa
	Pseudomonas fluorescens	
	Burkholderia cepacia	
	Stenotrophomonas maltophilia	
	Proteus mirabilis*	
Proteus vulgaris		
	Morganella morganii	
	Neisseria gonorrhoeae*	
	Providencia spp. (P. rettgeri, P. stuartii)	
Анаэробы		
	Bacteroides spp. (B. fragilis*, B. distasoni*, B. thetaiotaomicron*, B. ovatus*, B. uniformis*, B.	

	vulgaris*)	
Fusobacterium spp.		
	Peptostreptococcus spp.*	
Porphyromonas spp		
Prevotella spp.		
Propionibacterium spp.		
	Clostridium spp.*	
Атипичные		
Chlamydia pneumoniae*		
Chlamydia trachomatis*		
Mycoplasma pneumoniae*		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma genitalium		
Legionella pneumophila*		
Coxiella burnettii		

* чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

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

[a] Возможно развитие приобретенной резистентности.

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

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

Параметр (среднее значение)	AUIC* (ч)	Cmax/ $МИК_{90}$
$МИК_{90}$ 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 мг до 1200 мг однократно, а также по 600 мг/ сутки в течение 10 дней является линейной.

Равновесное состояние достигается в течение 3 дней.

После однократного применения 400 мг моксифлоксацина максимальная концентрация (C_{max}) в крови достигается в течение 0,5-4 ч и составляет 3,1 мг/л.

После приема внутрь 400 мг моксифлоксацина 1 раз в сутки Css^{max} и Css^{min} составляют 3,2 мг/л и 0,6 мг/л, соответственно.

При приеме моксифлоксацина вместе с пищей отмечается незначительное увеличение времени достижения C_{max} (на 2 ч) и незначительное снижение C_{max} (приблизительно на 16%), при этом длительность всасывания не изменяется. Однако эти данные не имеют клинического значения, и препарат можно применять независимо от приёма пищи.

Распределение

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

Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме крови, создаются в легочной ткани (в т. ч. в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах), в носовых пазухах (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в носовых полипах, в очагах воспаления (в содержимом пузырей при поражении кожи). В

интерстициальной жидкости и в слюне моксифлоксацин определяется в свободном, не связанном с белками виде, в концентрации выше, чем в плазме крови. Кроме того, высокие концентрации моксифлоксацина определяются в тканях органов брюшной полости, перитонеальной жидкости и женских половых органах.

Метаболизм

Моксифлоксацин подвергается биотрансформации 2-ой фазы и выводится из организма почками, а также через кишечник, как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2).

Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты M1 и M2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходное соединение. По результатам доклинических исследований было доказано, что указанные метаболиты не имеют негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

Выведение

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

Баланс масс исходного соединения и метаболитов 2-й фазы составляет приблизительно 96-98%, что указывает на отсутствие окислительного метаболизма. Около 22% однократной дозы (400 мг) выводится в неизмененном виде почками, около 26% - через кишечник.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Возраст, пол и этническая принадлежность

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

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

Дети (< 18 лет)

Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

Почечная недостаточность

Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (в том числе при клиренсе креатинина < 30 мл/мин/1,73 м^2) и у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

Нарушение функции печени

Не было существенных различий в концентрации моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с нормальной функцией печени.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами:

- неосложненные инфекции кожи и подкожных структур;
- внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам*;
- осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу);
- осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы;
- неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (включая сальпингиты и эндометриты).

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

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита.

* *Streptococcus pneumoniae* с множественной резистентностью к антибиотикам включают штаммы, резистентные к пенициллину, и штаммы, резистентные к двум или более антибиотикам из таких групп, как пенициллины (при МИК ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к моксифлоксацину, к 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 доклинических и клинических исследованиях после введения моксифлоксацина наблюдалось изменение электрофизиологических параметров сердца, выражавшихся в удлинении интервала QT. В связи с этим, применение моксифлоксацина противопоказано у пациентов следующих категорий: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некоррегированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;
- одновременный прием с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT;
- в связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы.

С осторожностью

- При заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) (в том числе, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности;
- у пациентов с психозами и/или с психиатрическими заболеваниями в анамнезе;
- у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такими, как острая ишемия миокарда и остановка сердца;

- при миастении *gravis*;
- у пациентов с циррозом печени;
- при одновременном приеме с лекарственными средствами, снижающими содержание калия;
- у пациентов с генетической предрасположенностью или фактическим наличием дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения моксифлоксацина во время беременности не установлена и его применение противопоказано.

Описаны случаи обратимых повреждений суставов у детей, получающих некоторые хинолоны, однако не сообщалось о проявлении этого эффекта у плода (при применении матерью во время беременности).

В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Как и другие хинолоны, моксифлоксацин вызывает повреждения хрящей крупных суставов у недоношенных животных. В доклинических исследованиях установлено, что небольшое количество моксифлоксацина выделяется в грудное молоко. Данные о его применении у женщин во время грудного вскармливания отсутствуют. Поэтому назначение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: 400 мг 1 раз в день при инфекциях, указанных выше. Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, вне зависимости от приема пищи.

Продолжительность лечения

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

- неосложненные инфекции кожи и подкожных структур: 7 дней;

- внебольничная пневмония: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7-14 дней;
- осложненные инфекции кожи и подкожных структур: общая длительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 7-21 день;
- осложненные интраабдоминальные инфекции: общая длительность ступенчатой терапии (внутривенное введение с последующим приемом внутрь) составляет 5-14 дней;
- неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза: 14 дней;
- острый синусит: 7 дней;
-обострение хронического бронхита: 5-10 дней.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

По данным клинических исследований продолжительность лечения моксифлоксацином в таблетках может достигать 21 дня.

Пациенты пожилого возраста

Изменения режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Дети

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

Нарушение функции печени

В связи с ограниченным количеством клинических данных применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с тяжелым нарушением печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в пять раз выше верхней границы нормы. Пациентам с легкой и средней степенью нарушениями функции печени (класс А или В по классификации Чайлд-Пью) изменения режима дозирования не требуется.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (в том числе при тяжелой степени почечной недостаточности с КК <30 мл/мин/1,73 м^2), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.

Применение у пациентов различных этнических групп

Изменения режима дозирования не требуется.

Побочное действие

Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении моксифлоксацина 400 мг (внутрь, при ступенчатой терапии [внутривенное введение препарата с последующим его приемом внутрь] и только внутривенно), получены из клинических исследований и пострегистрационных сообщений (*выделены курсивом*).

Неблагоприятные реакции, перечисленные в группе "часто" встречались с частотой ниже 3 %, за исключением тошноты и диареи.

В каждой частотной группе нежелательные лекарственные реакции перечислены в порядке убывания значимости. Частоту определяют следующим образом: часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не предоставляется возможным).

Системы органов	**Частота нежелательных реакций**				
	Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Грибковые суперинфекции				
Нарушения со стороны системы кроветворения		Анемия Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения Тромбоцитемия Удлинение протромбинового времени/увеличение международного нормализованного отношения (МНО)	Изменение концентрации тромбопластина	Повышение концентрации протромбина / уменьшение МНО	
Нарушения со стороны иммунной системы		Аллергические реакции Зуд Сыпь Крапивница Эозинофилия	Анафилактические/ анафилактоидные реакции Ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни)	Анафилактический / анафилактоидный шок (в том числе потенциально угрожающий жизни	

Нарушения со стороны обмена веществ		Гиперлипидемия	Гипергликемия Гиперурикемия		Тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин.
Психические расстройства		Тревожность Психомоторная гиперактивность /ажитация	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)*	Нервозность, нарушение памяти, делирий.
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение	Парестезии/ Дизестезии Нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию) Спутанность сознания и дезориентация Нарушения сна Тремор Вертиго Сонливость	Гипестезия Нарушения обоняния (включая аносмию) Атипичные сновидения Нарушение координации (включая нарушения походки вследствие головокружения или вертиго, *в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов)* Судороги с различными клиническими проявлениями (в том	Гиперестезия	

			числе "grand mal" припадки) 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 органа слуха и лабиринтные нарушения			Шум в ушах Ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое)		
Нарушения со сердечно-сосудистой системы	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 (Torsade de Pointes)* *Остановка сердца (преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда)*	
Нарушения со дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка (включая астматические состояния)			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного	Тошнота Рвота Боли	Сниженный аппетит и сниженное потребление	Дисфагия Стоматит Псевдомембранозный		

тракта	в животе Диарея	пищи Запор Диспепсия Метеоризм Гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита) Повышение активности амилазы	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-глутамилтранс-феразы Повышение в крови активности щелочной фосфатазы	Желтуха Гепатит (преимущественно холестатический)	*Фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи)*	
Нарушения со стороны кожи и мягких тканей				*Буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни)*	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Артралгия Миалгия	Тендинит Повышение мышечного тонуса и судороги Мышечная слабость	*Разрывы сухожилий* Артрит *Нарушения походки вследствие повреждения опорно-*	

				двигательной системы *Усиление симптомов 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 расстройства и нарушения в месте инъекции	Реакции в месте инъекции/ инфузии	*Общее недомогание* *Неспецифическая боль* *Потливость* *Флебит/ тромбофлебит в месте инфузии*	Отек		

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

Часто: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Нечасто: желудочковые тахиаритмии, снижение артериального давления, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги с различными клиническими проявлениями (в том числе "grand mal" припадки), галлюцинации, нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

Передозировка

Имеются ограниченные данные о передозировке моксифлоксацина.

Не отмечено каких-либо побочных эффектов при применении моксифлоксацина в дозе до 1200 мг однократно и по 600 мг в течение 10 дней и более.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Препараты, удлиняющие интервал QT

Следует учитывать возможный аддитивный эффект удлинения интервала QT моксифлоксацина и других препаратов, которые влияют на удлинение интервала QT. Вследствие совместного применения моксифлоксацина и препаратов, влияющих на удлинение интервала QT, увеличивается риск развития желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию (torsade de pointes).

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

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

Антацидные средства, поливитамины и минералы

Прием моксифлоксацина одновременно с антацидными средствами, поливитаминами и минералами может приводить к нарушению всасывания моксифлоксацина, вследствие

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

Варфарин

При сочетанном применении с варфарином протромбиновое время и другие параметры свертывания крови не изменяются.

Изменение значения МНО. У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в том числе с моксифлоксацином, отмечаются случаи повышения антикоагуляционной активности противосвертывающих препаратов.

Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействия между моксифлоксацином и варфарином не выявлено, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Дигоксин

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

Активированный уголь

При одновременном применении активированного угля и моксифлоксацина внутрь в дозе 400 мг системная биодоступность препарата снижается более чем на 80% в результате торможения его абсорбции. В случае передозировки применение активированного угля на ранней стадии всасывания препятствует дальнейшему повышению системного воздействия.

Особые указания

В некоторых случаях уже после первого применения препарата может развиться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем следует немедленно информировать врача.

Очень редко, даже после первого применения препарата, анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока. В этих случаях лечение препаратом Алвелон-МФ следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

При применении моксифлоксацина у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT. Препарат Алвелон-МФ следует применять с осторожностью у женщин и пациентов пожилого возраста. Поскольку женщины по сравнению с мужчинами имеют более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пожилые пациенты также более подвержены действию препаратов, оказывающих влияние на интервал QT.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации моксифлоксацина, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию.

Однако у пациентов с пневмонией корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме крови и удлинением интервала QT отмечено не было. Ни у одного из 9000 пациентов, получавших моксифлоксацин, не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT. При применении моксифлоксацина может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями.

В связи с этим препарат Алвелон-МФ 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").

Препарат Алвелон-МФ следует применять с осторожностью:

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

При приеме моксифлоксацина сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к развитию печеночной недостаточности (включая фатальные случаи) (см. раздел "Побочное действие"). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжить лечение препаратом Алвелон-МФ.

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

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

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая моксифлоксацин, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения моксифлоксацином развилась тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

Препарат Алвелон-МФ следует применять с осторожностью у пациентов с миастенией *gravis* в связи с возможным обострением заболевания.

На фоне терапии хинолонами, в том числе моксифлоксацином, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия особенно у пожилых и пациентов, получающих глюкокортикостероиды. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения прием препарата следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

При применении хинолонов отмечаются реакции фоточувствительности. Однако при проведении доклинических и клинических исследований, а также при применении моксифлоксацина в практике не отмечалось реакций фоточувствительности. Тем не менее пациенты, получающие препарат Алвелон-МФ, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей и ультрафиолетового света. Применение препарата в форме таблеток для приема внутрь не рекомендуется у пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с тубоовариальными или тазовыми абсцессами).

Не рекомендуется использовать моксифлоксацин для лечения инфекций, вызванных штаммами *Staphylococcus aureus* резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами (см. раздел "Фармакодинамика"). Способность моксифлоксацина подавлять рост микобактерий может стать причиной взаимодействия *in vitro* моксифлоксацина с тестом на *Mycobacterium spp.*, приводящего к ложноотрицательным результатам при анализе образцов пациентов, которым в этот период проводится лечение препаратом Алвелон-МФ.

У пациентов, которым проводилось лечение хинолонами, включая моксифлоксацин, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости. Пациентов, которым проводится лечение препаратом Алвелон-МФ, 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 любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики, необходимо немедленно отменить препарат Алвелон-МФ и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата

Алвелон-МФ пациентами с психозами и/или с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Из-за широкого распространения и растущей заболеваемости инфекциями, вызванными резистентной к фторхинолонам *Neisseria gonorrhoeae* при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза не следует проводить монотерапию моксифлоксацином, за исключением случаев, когда присутствие резистентной к фторхинолонам *N.Gonorrhoeae* исключено. Если нет возможности исключить присутствие резистентной к фторхинолонам *N.Gonorrhoeae,* необходимо решить вопрос о дополнении эмпирической терапии моксифлоксацином соответствующим антибиотиком, который активен в отношении *N.Gonorrhoeae* (например, цефалоспорин).

Дисгликемия

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении моксифлоксацина отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии моксифлоксацином, дисгликемия чаще возникала у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении моксифлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиения или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение препаратом Алвелон-МФ и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения моксифлоксацином у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС и нарушения зрения.

Форма выпуска

При производстве на ОАО "Фармстандарт-Томскхимфарм":

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

По 5, 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 контурную ячейковую упаковку по 5, 7 или 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

2 контурные ячейковые упаковки по 5 или 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

3 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Для стационаров по 30 или 50 таблеток в банку полимерную или банку полимерную с контролем первого вскрытия и амортизатором.

По 100-200 банок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в ящик из картона гофрированного с разделительными перегородками.

При производстве на ОАО "Фармстандарт-Лексредства":

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

По 5, 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1 контурную ячейковую упаковку по 5, 7 или 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

2 контурные ячейковые упаковки по 5 или 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

3 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии от потребителей:

при производстве на ОАО "Фармстандарт-Томскхимфарм" указывают:

ОАО "Фармстандарт-Томскхимфарм", 634009, Россия, г. Томск, проспект Ленина, д. 211, тел./факс: (3822) 40-28-56,

www.pharmstd.ru

или

при производстве на ОАО "Фармстандарт-Лексредства" указывают:

ОАО "Фармстандарт-Лексредства",

305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13,

www.pharmstd.ru

Представитель
ОАО "Фармстандарт-Томскхимфарм" Е.В. Толстова