МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 003795 - 180816

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Моксифлоксацин-Альвоген

Регистрационный номер

Торговое название

Моксифлоксацин-Альвоген

МНН

Моксифлоксацин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Компонент	***Количество, мг***
Активное вещество:	
Моксифлоксацина гидрохлорид (в пересчете на моксифлоксацин)	436,4 (400,0)
Вспомогательные вещества (ядро):	
Интрагранулярные	
Кроскармеллоза натрия	13,60
Коповидон	20,40
Целлюлоза микрокристаллическая	116,80
Крахмал прежелатинизированный	35,00
Тальк	6,80
Кремния диоксид коллоидный	6,80
Магния стеарат	6,80

Экстрагранулярные	
Кроскармеллоза натрия	27,20
Тальк	3,40
Кремния диоксид коллоидный	3,40
Магния стеарат	3,40
Вспомогательные вещества (оболочка):	
Опадрай II белый 85F18422 (спирт поливиниловый (частично гидролизованный) 7,89 мг; титана диоксид 4,93 мг; макрогол 3,98 мг; тальк 2,92 мг)	19,72
Краситель железа оксид красный	0,28

Описание

Продолговатые двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «400» на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство-фторхинолон.

Код АТХ: J01MA14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Моксифлоксацин - бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия, 8-метоксифторхинолон. Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток.

Минимальные бактерицидные концентрации моксифлоксацина в целом сопоставимы с его минимальными ингибирующими концентрациями (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 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 бета-лактамным и макролидным антибиотикам.

Влияние на кишечную микрофлору человека

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

Тестирование чувствительности in vitro

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает следующие микроорганизмы:

Чувствительные	Умеренно-чувствительные	Резистентные
Грамположительные		
Gardnerella vaginalis		
*Streptococcus pneumoniae** (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и штаммы с		

множественной резистентностью к антибиотикам), а также штаммы, устойчивые к двум или более антибиотикам, таким как пенициллин (МИК≥2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол		
Streptococcus pyogenes (группа А)*		
Группа Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus*, S. intermedius*)*		
Группа Streptococcus viridans (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophiles, S. constellatus)		
Streptococcus agalactiae		
Streptococcus dysgalactiae		
Staphylococcus aureus (включая чувствительные к метициллину штаммы)*		*Staphylococcus aureus* (резистентные к метициллину/мофлоксацину 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)*		
*Haemophillus parainfluenzae**		
Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
Bordetella pertussis		
Legionella pneumophila	*Escherichia coli**	
Acinetobacter baumanii	*Klebsiella pneumoniae**	
	Klebsiella oxytoca	
	*Citrobacter freundii**	
	Enterobacter spp. (E. aerogenes, E. intermedius, E. sakazaki)	
	*Enterobacter cloacae**	
	Pantoea aglomerans	
		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. ovarus*, 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.

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/МИК90
МИК$_{90}$ 0,125 мг/л	279	23,6
МИК$_{90}$ 0,25 мг/л	140	11,8
МИК$_{90}$ 0,5 мг/л	70	5,9

AUIC*- площадь под ингибирующей кривой (соотношение AUC/МИК$_{90}$).

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

При перроральном приеме моксифлоксацин всасывается быстро и почти полностью.

Абсолютная биодоступность составляет около 91%.

Фармакокинетика моксифлоксацина при приеме в дозе от 50 до 1200 мг однократно, а также по 600 мг/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 часов и составляет 3.1 мг/л. После приема внутрь 400 мг моксифлоксацина 1 раз в сутки C_{ss}^{max} и C_{ss}^{min} составляют 3,2 мг/л и 0,6 мг/л, соответственно.

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

Фармакокинетика моксифлоксацина у детей не изучалась.

Почечная недостаточность

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

Нарушение функции печени

Не было существенных различий в концентрации моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с нормальной функцией печени (для применения у пациентов с циррозом печени см. также «Особые указания»).

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами:

— острый синусит;

— обострение хронического бронхита;

— внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам*;

— неосложненные инфекции кожи и мягких тканей;

— 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), без сопутствующего тубоовариального или внутритазового абсцесса.

* - *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 мг/мл), цефалоспорины II поколения (цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

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

Противопоказания

— Гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или 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 некорригированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;

— моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT;

— в связи с 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 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН).

С осторожностью

С *осторожностью* применять:

- при заболеваниях ЦНС (в том числе при заболеваниях, 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 препаратами, снижающими содержание калия;
- у пациентов с генетической предрасположенностью или фактическим наличием дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- у пациентов с медикаментозной терапией, которая может понизить уровни содержания калия (например, мочегонными средствами петлевого и тиазидного типа, слабительными средствами и клизмами (в больших объемах), кортикостероидами, амфотерицином В), или медикаментозной терапией, связанной с клинически значимой брадикардией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано назначение препарата при беременности и в период лактации.

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 лактации отсутствуют. Поэтому назначение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Рекомендуемый режим дозирования моксифлоксацина: 400 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки 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:

— Обострение хронического бронхита: 5-10 дней;

— острый синусит: 7 дней;

— неосложненные инфекции кожи и подкожных структур: 7 дней;

— внебольничная пневмония: общая продолжительность ступенчатой терапии (внутривенное ведение с последующим приемом внутрь) составляет 7-14 дней;

— осложненные инфекции кожи и подкожных структур: общая продолжительность ступенчатой терапии моксифлоксацином (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.

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** до 18 лет не установлена.

Нарушения функции печени

Недостаточно данных о применении препарата у пациентов с нарушениями **функции печени** (см. раздел «Противопоказания). Для применения у пациентов с циррозом печени см. раздел «Особые указания».

Почечная недостаточность

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

Применение у пациентов различных этнических групп

Изменения режима дозирования не требуется.

Побочное действие

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 постмаркетинговых 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 ≥ 1/10 000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10 000).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - грибковые суперинфекции.

Со стороны системы кроветворения: нечасто - анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, удлинение протромбинового времени/увеличение международного нормализованного отношения (МНО); редко - изменение концентрации

тромбопластина; очень редко - повышение концентрации протромбина/уменьшение МНО, агранулоцитоз.

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

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

Психические расстройства: нечасто - тревожность, психомоторная гиперактивность/ ажитация; редко - эмоциональная лабильность, депрессия *(в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки)*, галлюцинации; очень редко - деперсонализация, психотические реакции *(потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или суицидальные попытки).*

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - спутанность сознания и дезориентация, вертиго, сонливость, тремор, нарушения сна, парестезии/дизестезии, нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию); редко - гипестезия, нарушения обоняния (включая аносмию), атипичные сновидения, нарушение координации (включая нарушения походки вследствие головокружения или вертиго, *в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов),* судороги с различными клиническими проявлениями (в том числе "grand mal" припадки), нарушения внимания, нарушения речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия; очень редко - гиперестезия.

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

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией; нечасто - удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, тахикардия, вазодилатация, мерцательная аритмия, стенокардия; редко – повышение артериального давления, снижение артериального давления, обмороки, желудочковые тахиаритмии; очень редко - неспецифические аритмии, *полиморфная желудочковая тахикардия (Torsade de pointes), остановка сердца (преимущественно у лиц*

с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда).

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, боли в животе, диарея; нечасто - сниженный аппетит и сниженное потребление пищи, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита), повышение активности амилазы; редко - дисфагия, стоматит, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз; нечасто - нарушения функции печени (включая повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), повышение концентрации билирубина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение в крови активности щелочной фосфатазы (ЩФ); редко - желтуха, гепатит (преимущественно холестатический); очень редко - *фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи).*

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

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - артралгия, миалгия; редко - тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, мышечная слабость; очень редко - артрит, *разрывы сухожилий*, мышечная ригидность, *нарушение походки вследствие повреждения опорно-двигательной системы, усиление симптомов миастении gravis.*

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - *дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости);* редко - нарушение функции почек, почечная недостаточность в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пациентов пожилого возраста с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

Со стороны организма в целом: нечасто – *общее недомогание, неспецифическая боль, потливость, флебит/тромбофлебит в месте инфузии;* редко - отек.

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

часто - повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ);

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).

При продолжительном приеме других фторхинолонов, сообщалось об очень редких случаях побочных эффектов, которые также возможно могли бы наблюдаться во время терапии моксифлоксацином: гипернатриемия, гиперкальциемия, гемолитическая анемия, острый некроз скелетных мышц, реакции фоточувствительности.

Если любые из указанных в инструкции побочных действий усугубляются, или Вы заметили любые побочные действия, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

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. В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить симптоматическую поддерживающую терапию с ЭКГ-мониторингом.

Применение активированного угля сразу после перорального приема препарата может помочь предотвратить чрезмерное системное воздействие моксифлоксацина в случаях передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При совместном применении с атенололом, ранитидином, кальцийсодержащими добавками, теофиллином, пероральными контрацептивными средствами, глибенкламидом, итраконазолом, дигоксином, морфином, циклоспорином, 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 другие);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, солатол, дофетилин, ибутилин и другие);
- нейролептики (фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд и другие);
- 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, антриретровирусные (например, диданозин) и другие препараты, содержащие магний или алюминий, сукральфат и другие препараты, содержащие железо или цинк, следует принимать 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 антикоагулянтной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействия между моксифлоксацином и варфарином не выявляется, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторирование МНО и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Дигоксин

Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При применении повторных доз могксифлоксацина C_{max} дигоксина увеличивалась приблизительно на 30%. При этом значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{min} дигоксина не изменяются.

Уголь активированный

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 моксифлоксацином следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

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

Моксифлоксацин 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.

Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу. Однако у пациентов с пневмонией корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме крови и удлинением интервала QT отмечено не было. У пациентов, получавших препараты моксифлоксацина не отмечалось сердечно- сосудистых осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интевала QT. При применении препараты моксифлоксацина

может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями.

В связи с этим препарат ***Моксифлосацин-Альвоген*** противопоказан при:

- изменениях электрофизиологических параметров сердца, выражающихся в удлинении интервала QT: врожденных или приобретенных документированных удлинениях интервала QT, электролитных нарушениях, особенно некоррегированной гипокалиемии; клинически значимой брадикардии; клинически значимой сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличии в анамнезе нарушений ритма, сопровождающихся клинической симптоматикой;
- применении с другими препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью пациентам с потенциально проаритмическими состояниями, такими, как острая ишемия миокарда и остановка сердца; пациентам 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 действия). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение препаратом ***Моксифлоксацин-Альвоген***.

При приеме препаратов 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 поражений кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение препаратом ***Моксифлоксацин-Альвоген***.

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Препараты моксифлоксацина 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 препараты моксифлоксацина, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения моксифлоксацином наблюдается тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть

назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

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

На фоне терапии хинолонами, в том числе моксифлоксацином, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия, особенно у пожилых и пациентов, получающих глюкортикостероиды. 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 моксифлоксацин, 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 тубооваривальными или тазовыми абсцессами).

Не рекомендуется использовать моксифлоксацин для лечения инфекций, вызванными штаммами *Staphylococcus aureus* резистентными к метилциллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами (см. раздел «Фармакодинамика»).

Способность моксифлоксацина подавлять рост микобактерийможет 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 ***Моксифлоксацин-Альвоген***.

У пациентов, которым проводилось лечение хинолонами, включая моксифлоксацин, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости.

Пациентов, которым проводится лечение препаратом ***Моксифлоксацин-Альвоген*** 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 случаях развития у пациентов таких реакций следует отменить препарат ***Моксифлоксацин-Альвоген*** и принять необходимые меры. Необходимо соблюдать осторожность при применении препаратов моксифлоксацина 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 препаратов моксифлоксацина отмечалось изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии препаратами моксифлоксацина дисгликемия возникала преимущественно у пожилых пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При проведении лечения у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на способность управления транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг.

По 5 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в блистер из Ал//ПА/Ал/ПВХ.

По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В оригинальной упаковке в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Альвоген ИПКо С.а.р.л., Люксембург

5 Рю Хайенхафф L-1736, Сенэнжерберг, Люксембург

Производитель, фасовщик, упаковщик, выпускающий контроль качества

Ривофарм СА, Швейцария

Центро Инсема, 6928 Манно, Швейцария

Организация, принимающая претензии

Представительство ООО «АЛЬВОГЕН ФАРМА ТРЕЙДИНГ ЮРОП», (Болгария) в Москве

127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31, строение 4

Тел: (499) 940-01-77

Факс: (499) 940-01-55

Представитель фирмы Виноградов А.В.