ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Мофлакса®

(Moflaxa®)

Склад:

діюча речовина: моксифлоксацин;

1 таблетка містить 400 мг моксифлоксацину у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

оболонка: гіпромелоза, макрогол, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: темно-рожеві, вкриті плівковою оболонкою, двоопуклі, капсулоподібні таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів.

Код АТХ J01M A14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Моксифлоксацин – 8-метоксифторхінолоновий засіб із широким спектром бактерицидної дії. *In vitro* моксифлоксацин ефективний щодо багатьох грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Встановлено, що моксифлоксацин ефективний відносно бактерій, стійких до β-лактамних та макролідних препаратів.

Бактерицидна дія моксифлоксацину спричинена інгібуванням обох типів II топоізомерази (ДНК-гіраза та топоізомераза IV), необхідних для реплікації,

транскрипції та відновлення бактеріальної ДНК.

Вважають, що С8-метокси залишок сприяє покращенню активності та послаблює селекцію резистентних мутантів грампозитивних бактерій порівняно з С8-Н залишком. Наявність великого дициклоамінового залишку в С-7 положенні запобігає активному відтоку, пов'язаному з генами norA або pmrA, які виявлено у деяких грампозитивних бактерій.

Моксифлоксацин володіє залежною від концентрації бактерицидною активністю. Мінімальні бактерицидні концентрації (МБК), як правило, відповідають мінімальним інгібуючим концентраціям (МІК).

Вплив на кишкову флору у людини

У двох дослідженнях за участю добровольців після перорального застосування моксифлоксацину відзначалися нижченаведені зміни у кишковій флорі. Знижувалась кількість *E.coli, Bacillus spp., Enterococcus* та *Klebsiella spp.,* а також анаеробів *Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium spp., Eubacterium* та *Peptostreptococcus.* Спостерігалося підвищення кількості *Bacteroides fragilis.* Кількість вказаних вище мікроорганізмів поверталася у межі норми упродовж двох тижнів.

Резистентність

Механізми резистентності, за рахунок яких інактивуються пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди і тетрацикліни, не впливають на антибактеріальну ефективність моксифлоксацину. Інші механізми резистентності, такі як бар'єри проникнення (поширені у *Pseudomonas aeruginosa*) та механізми відтоку, можуть впливати на чутливість до моксифлоксацину.

Формування резистентності до моксифлоксацину *in vitro* спостерігали як поступовий процес, який полягає в точкових мутаціях обох типів II топоізомерази: ДНК-гірази та топоізомерази IV. Моксифлоксацин є слабким субстратом для механізмів активного відтоку у грампозитивних мікроорганізмів.

Спостерігається перехресна резистентність з іншими фторхінолонами. Однак оскільки моксифлоксацин інгібує обидві топоізомерази II та IV зі схожою активністю деяких грампозитивних бактерій, ці бактерії можуть бути резистентними до інших хінолонів, але чутливими до моксифлоксацину.

Контрольні точки

Таблиця 1

Клінічні МІК та контрольні точки дискової дифузії для моксифлоксацину (01.01.2012) за даними EUCAST (Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості)

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
	[3] 24 мм	< 21 мм
S. pneumoniae	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
	[3] 22 мм	< 22 мм
Streptococcus, групи A, B, C, G	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
	[3] 18 мм	< 15 мм

H. influenzae	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
	³ 25 мм	< 25 мм
M. catarrhalis	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
	³ 23 мм	< 23 мм
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
	³ 20 мм	< 17 мм
Контрольні точки, не пов’язані з видом*	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

*Контрольні точки, не пов’язані з видом, були визначені головним чином на підставі даних фармакокінетики/фармакодинаміки та не залежать від поширення МІК специфічних видів. Ці дані використовують тільки щодо видів, яким не надавали контрольних точок за окремими видами, та не використовують щодо видів, в яких інтерпретаційні критерії підлягають визначенню.

Мікробіологічна чутливість

Частота набутої резистентності може змінюватися залежно від географічного розташування регіону та протягом часу, визначеного для певних видів мікроорганізмів. Бажано мати доступ до локальної інформації щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

У разі необхідності слід звертатися за консультацією до експерта з питань антибіотикорезистентності, коли місцеве домінування резистентності виявляється настільки сильним, що вплив певного лікарського засобу щонайменше на деякі види інфекційних збудників залишається під сумнівом.

Чутливі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (чутливий до метициліну)

Streptococcus agalactiae (група B)

Streptococcus milleri group* (*S. anginosus, S. constellatus* та *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (група A)

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

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Acinetobacter baumanii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Анаеробні мікроорганізми

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Інші мікроорганізми

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Види з можливою набутою резистентністю

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (метицилінрезистентний)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Enterobacter cloacae**

Escherichia coli#*

Klebsiella pneumoniae#*

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

Анаеробні мікроорганізми

*Bacteroides fragilis**

*Peptostreptococcus spp.**

Резистентні види

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Pseudomonas aeruginosa

* Продемонстровано задовільну активність щодо впливу на чутливі штами під час клінічних досліджень у рамках затверджених клінічних показань.

[#]Штами, які виробляють ESBL, є зазвичай резистентними до фторхінолонів.

Показник резистентності > 50% в одній чи більше країн.

Фармакокінетика.

Всмоктування та біодоступність

При пероральному прийомі моксифлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. Абсолютна біодоступність досягає майже 91 %.

У діапазоні доз 50-800 мг при одноразовому прийомі та у дозі 600 мг на добу протягом 10 діб фармакокінетика є лінійною. Рівноважний стан досягається протягом трьох днів. Після прийому пероральної дози 400 мг пікова концентрація в крові досягається протягом 0,5-4 годин і становить 3,1 мг/л. Максимальна та мінімальна плазмові концентрації в рівноважному стані (400 мг 1 раз на добу) становлять 3,2 та 0,6 мг/л відповідно.

Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється в екстраваскулярному просторі, після застосування дози 400 мг AUC становить 35 мкг/л. Об’єм розподілу в рівноважному стані дорівнює 2 л/кг. Як встановлено в експериментах *in vitro* та *ex vivo,* зв’язування з білками крові становить приблизно 40-42 % та не залежить від концентрації моксифлоксацину.

Таблиця 2

Пікова концентрація (середнє геометричне) після перорального прийому одноразової дози моксифлоксацину 400 мг

Тканина	Концентрація	Місцевий рівень – рівень у плазмі крові
Плазма	3,1 мг/л	-
Слина	3,6 мг/л	0,75-1,3
Вміст пухиря	1,6[1] мг/л	1,7[1]
Слизова оболонка бронхів	5,4 мг/кг	1,7- 2,1
Альвеолярні макрофаги	56,7 мг/кг	18,6- 70,0
Рідина епітеліального шару	20,7 мг/л	5-7
Гайморова пазуха	7,5 мг/кг	2,0
Етмоїдальні пазухи	8,2 мг/кг	2,1
Назальні поліпи	9,1 мг/кг	2,6
Інтерстиціальна рідина	1,0[2] мг/л	0,8-1,4[2,3]
Жіночі статеві органи*	10,2[4] мг/кг	1,72[4]

* Внутрішньовенне застосування одноразової дози 400 мг.

[1] 10 годин після введення.

[2] Вільна концентрація.

[3] Від 3 годин до 36 годин після введення дози.

[4] В кінці інфузії.

Метаболізм

Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками, а також із фекаліями/жовчю як у незміненому стані, так і у вигляді неактивних сульфосполук (M1) і глюкуронідів (M2). M1 та M2 є тільки метаболітами, релевантними для людини, обидва вони є мікробіологічно неактивними. Під час досліджень *in vitro* та клінічних досліджень фази I не спостерігалося метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформації фази I за участю ферментів системи цитохрому P450. Ознак окислювального метаболізму немає.

Виведення з організму

Період напіввиведення моксифлоксацину становить приблизно 12 годин. Середній загальний кліренс після введення 400 мг становить від 179 до 246 мл/хв. Нирковий кліренс становить приблизно 24-53 мл/хв та свідчить про часткову канальцеву реабсорбцію моксифлоксацину з нирок. Після прийому дози 400 мг виведення із сечею (близько 19 % – лікарський засіб у незміненому вигляді, близько 2,5 % – M1 та близько 14 % – M2) та калом (близько 25 % – лікарський засіб в незміненому вигляді, близько 36 % - M1 та відсутність виведення у вигляді M2) загалом становило близько 96 %. Супутнє введення ранітидину та пробенециду не змінює нирковий кліренс моксифлоксацину.

Фармакокінетика у різних груп пацієнтів.

Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькою масою тіла

Повідомлялося, що у здорових добровольців із низькою масою тіла (зокрема у жінок) та у здорових добровольців літнього віку спостерігали вищу концентрацію моксифлоксацину в плазмі крові.

Ниркова недостатність.

Не виявлено істотних змін фармакокінетики моксифлоксацину у пацієнтів із порушенням функції нирок (включаючи пацієнтів з кліренсом креатиніну ˃ 20 мл/хв/1,73 м^2). Оскільки функція нирок знижується, концентрація метаболіту M2 (глюкуроніду) збільшується до показника 2,5 (у пацієнтів із кліренсом креатиніну <30 мл/хв/1,73 м^2).

Порушення функції печінки.

На підставі даних досліджень фармакокінетики, які проводили за участю пацієнтів із печінковою недостатністю (класи A – C за класифікацією Чайлда – П'ю), неможливо визначити, чи є різниця порівняно зі здоровими добровольцями. Порушення функції печінки було пов'язане з більшою дією M1 у плазмі крові, тоді як дія вихідної лікарської речовини була порівнянною з дією у здорових добровольців. Достатнього досвіду клінічного застосування моксифлоксацину для лікування пацієнтів із порушенням функції печінки немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування нижченаведених бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до моксифлоксацину мікроорганізмами (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування», «Побічні реакції»), у пацієнтів віком від 18 років.

Моксифлоксацин слід призначати тільки тоді, коли застосування антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендують для нижчезазначених показань, вважається недоцільним:

· Гострий бактеріальний синусит.

· Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт.

Моксифлоксацин слід призначати тільки тоді, коли застосування антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендують для початкового лікування нижчезазначених показань, вважається недоцільним або було неефективним:

· Негоспітальна пневмонія, за винятком негоспітальної пневмонії з тяжким перебігом.

· Запальні захворювання органів малого таза легкого та помірного ступеня (такі як інфекційне ураження верхнього відділу статевої системи у жінок, у тому числі сальпінгіт та ендометрит), не асоційованих з тубооваріальним абсцесом чи абсцесами органів малого таза.

Таблетована форма препарату Мофлакса® не рекомендується для застосування як монотерапія при запальних захворюваннях органів малого таза легкого та помірного ступеня, але може застосовуватися в комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад із цефалоспоринами) через зростаючу резистентність моксифлоксацину до *Neisseria gonorrhoeae* (за винятком моксифлоксацинрезистентних штамів *N. gonorrhoeae*) (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування»).

Таблетовану форму препарату Мофлакса® можна застосовувати для закінчення курсу лікування, в якому початкова терапія парентеральною формою препарату Мофлакса® була ефективною і призначена за такими показаннями:

- негоспітальна пневмонія;

- ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин.

Таблетована форма препарату Мофлакса® не рекомендується для початкового лікування будь-яких інфекцій шкіри та підшкірних тканин чи у разі тяжкого перебігу негоспітальних пневмоній.

Слід звернути увагу на офіційні інструкції з належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до моксифлоксацину або до інших хінолонів чи будь-якої з

допоміжних речовин препарату.

- Вік до 18 років.

- Вагітність або період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

- Захворювання сухожиль, пов’язані з лікуванням хінолонами, в анамнезі.

- Вроджене або діагностоване набуте подовження інтервалу QT.

- Порушення електролітного балансу, зокрема, при нескоригованій гіпокаліємії.

- Клінічно значуща брадикардія.

- Клінічно значуща серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

- Симптоматичні аритмії в анамнезі.

Препарат не слід застосовувати одночасно з іншими препаратами, які подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У зв’язку з обмеженими клінічними даними застосування моксифлоксацину також протипоказано у разі порушення функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда – П’ю) та підвищеного рівня трансаміназ (у 5 разів вище верхньої межі норми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з лікарськими засобами

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, які можуть спричинити подовження інтервалу QT. Вказана взаємодія може призвести до збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію (torsade de pointes). Із цієї причини застосування моксифлоксацину в комбінації з будь-яким із нижчезазначених лікарських засобів протипоказане (див. також розділ «Протипоказання»):

- антиаритмічні препарати класу ІА (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

- антиаритмічні препарати класу ІІІ (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

- антипсихотичні препарати (наприклад фенотіазини, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);

- трициклічні антидепресанти;

- деякі протимікробні засоби (саквінавір, спарфлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного введення, пентамідин, протималярійні препарати, зокрема галофантрин);

- деякі антигістаміни (терфенадин, астемізол, мізоластин);

- інші (цизаприд, вінкамін в/в., бепридил, дифеманіл).

Моксифлоксацин слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають препарати, що можуть знижувати рівень калію (наприклад петльові та тіазидні діуретики, клізми та проносні засоби (у високих дозах), кортикостероїди, амфотерицин В), або препарати, дія яких пов'язана з клінічно значущою брадикардією.

Між прийомом препаратів, які містять біваленті або тривалентні катіони (таких як антациди, що містять магній чи алюміній, диданозин у таблетках, сукральфат та засоби, що містять залізо чи цинк), та моксифлоксацином необхідний інтервал близько 6 годин.

При одночасному застосуванні активованого вугілля і моксифлоксацину перорально у дозі 400 мг його системна біодоступність знижується більш ніж на 80 % внаслідок пригнічення абсорбції. У зв'язку з цим одночасне застосування цих двох препаратів не рекомендоване (за винятком випадків передозування, див. також розділ «Передозування»).

Повідомлялося, що після багаторазового застосування моксифлоксацину у здорових добровольців спостерігалося збільшення C_{max} дигоксину на приблизно 30 % у рівноважному стані без впливу на AUC (площа під кривою співвідношення «концентрація–час») або на нижчі рівні. Отже, потреби у застережних заходах при супутньому прийомі дигоксину немає.

Існують повідомлення, що під час досліджень за участю добровольців, хворих на діабет, одночасне застосування моксифлоксацину перорально та глібенкламіду призводило до зниження концентрації глібенкламіду на піковому рівні приблизно на 21%. Комбінація глібенкламіду з моксифлоксацином теоретично може призвести до незначної короткотривалої гіперглікемії. Однак зміни у фармакокінетиці, які спостерігалися, не призводили до змін фармакодинамічних параметрів (рівень глюкози в крові, рівень інсуліну). Таким чином, клінічно релевантної взаємодії між моксифлоксацином та глібенкламідом не виявлено.

Зміна значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)

У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в тому числі з фторхінолонами, макролідами, тетрациклінами, котримоксазолом та деякими цефалоспоринами, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника МНВ (міжнародного нормалізованого відношення). Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта.

Речовини, для яких була доведена відсутність клінічно вагомої взаємодії з моксифлоксацином: ранітидин, кальцієві добавки, теофілін, пероральні контрацептиви, циклоспорин, ітраконазол, морфін при парентеральному введенні, пробенецид. Дослідження *in vitro* ферментів цитохрому Р450 у людини підтвердили вищезазначене. З огляду на зазначені результати, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому Р450 є маловірогідною.

Взаємодія з харчовими та молочними продуктами

Абсорбція моксифлоксацину не залежить від вживання їжі (включаючи молочні продукти). Зважаючи на це, моксифлоксацин може застосовуватись незалежно від прийому їжі.

Особливості застосування.

Необхідно уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, які раніше мали серйозні побічні реакції при застосуванні препаратів, що містять хінолон або фторхінолон (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів моксифлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

Підвищена чутливість/алергічні реакції

Повідомлялось про гіперчутливість і алергічні реакції на фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, після першого застосування. Анафілактичні реакції можуть прогресувати до загрозливого для життя анафілактичного шоку навіть після першого застосування. В цих випадках клінічних проявів тяжких реакцій гіперчутливості слід припинити прийом препарату та розпочати відповідну терапію (наприклад протишокову).

Подовження інтервалу QTc та клінічні умови, за яких можливе подовження інтервалу QTc

При застосуванні моксифлоксацину у деяких пацієнтів можливе збільшення інтервалу QT на електрокардіограмі. Аналіз результатів ЕКГ, отриманих у рамках програми клінічних досліджень, показав, що подовження інтервалу QT при застосуванні моксифлоксацину становило 6 мс ± 26 мс – 1,4 % порівняно з вихідним рівнем.

Оскільки у жінок відзначається довший інтервал QT порівняно з чоловіками, вони можуть виявитися більш чутливими до препаратів, які подовжують інтервал QT. Пацієнти літнього віку також можуть бути більш сприйнятливими до асоційованих з препаратом впливів на інтервал QT.

Пацієнтам, які приймають моксифлоксацин, слід з обережністю застосовувати препарати, що можуть призвести до зниження рівня калію (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід з обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам з триваючими проаритмогенними станами (особливо жінкам та пацієнтам літнього віку), такими як гостра міокардіальна ішемія або подовження інтервалу QT, оскільки це може призводити до підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію (torsade de pointes), і зупинки серця (див. розділ «Протипоказання»). Ступінь подовження інтервалу QT може підвищуватись із підвищенням концентрації препарату. Тому не слід перевищувати рекомендовану дозу.

Необхідно зважити користь від лікування моксифлоксацином, особливо у випадках інфекцій легкого ступеня, згідно з інформацією, що викладена у розділі «Особливості застосування».

Якщо під час лікування препаратом виникають симптоми аритмії, слід припинити лікування та зробити ЕКГ.

Аневризма та дисекція аорти, регургітація/недостатність серцевого клапана

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після

застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Тому фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та розгляду інших терапевтичних можливостей для пацієнтів з аневризмою в анамнезі чи вродженою вадою серцевих клапанів, або для пацієнтів із діагностованою аневризмою аорти та/або дисекцією аорти, або захворюванням серцевого клапану, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов

· як і для аневризми аорти та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатністі серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково

· при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково

· при регургітації/недостатністі серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю у грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря за невідкладною допомогою.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

Тяжкі порушення функції печінки

При застосуванні моксифлоксацину повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що потенційно призводить до печінкової недостатності (у т.ч. з летальним наслідком) (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати звернутися до лікаря перед тим, як продовжувати лікування, якщо розвиваються такі ознаки та симптоми фульмінантного гепатиту, як пов’язана з жовтяницею астенія, що швидко розвивається, темна сеча, схильність до кровотеч або печінкова енцефалопатія.

У разі виникнення симптомів дисфункції печінки необхідно провести аналізи функції печінки/обстеження.

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосування моксифлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН: також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса − Джонсона (ССД) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) та реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення пацієнту слід повідомити про ознаки та симптоми ТШПР та ретельно спостерігати за ними. При появі ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, застосування моксифлоксацину слід негайно припинити та розглянути можливість альтернативного лікування. Якщо у пацієнта розвилась така серйозна реакція, як ССД, ТЕН, ГГЕП або DRESS

під час застосуванням моксифлоксацину, в жодному разі не слід поновлювати лікування моксифлоксацином.

Пацієнти, схильні до розвитку судом

Відомо, що хінолони можуть спровокувати розвиток судомних нападів. Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС або з іншими факторами ризику, що можуть спричинити судомні напади або знизити поріг виникнення останніх. У разі виникнення судом необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів.

Тривалі, такі, що призводять до недієздатності та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалих (місяці або роки), що призвели до недієздатності, та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій лікарських засобів, що впливають на різні, іноді декілька, системи організму (опорно-рухова, нервова, психічна та сенсорна системи) пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони незалежно від віку і наявні фактори ризику. Моксифлоксацин слід негайно припинити при перших ознаках або симптомах будь-якої серйозної побічної реакції, а пацієнтам слід звернутися до лікаря за консультацією.

Периферична полінейропатія

У пацієнтів, які приймали хінолони та фторхінолони повідомлялось про випадки сенсорної або сенсорно-рухової полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпостезії, дизестезії або слабкості. З метою запобігання розвитку потенційно необоротного стану при розвитку таких симптомів невропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які отримують моксифлоксацин, слід повідомити про це лікаря, перш ніж продовжувати лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку психіки

Реакції з боку психіки можуть розвиватися навіть після першого застосування хінолонів, включаючи моксифлоксацин. У рідкісних випадках депресія або психотичні реакції призводили до виникнення суїцидальних думок та розвитку самоагресії, зокрема спроб самогубства (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення у пацієнта таких реакцій необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів.

Рекомендовано з обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам, які страждають психозами, або пацієнтам, які мають в анамнезі психічні захворювання.

Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт

У зв’язку з застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, в тому числі моксифлоксацину, повідомлялося про виникнення антибіотикасоційованої діареї (ААД) та антибіотикасоційованого коліту (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт і *Clostridium difficile*-асоційовану діарею, які за ступенем тяжкості варіюють від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Тому важливо зважити на цей діагноз у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину спостерігається тяжка діарея. При підозрі або підтвердженні ААД або ААК лікування антибактеріальними засобами, включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно вжити відповідних терапевтичних заходів. До того ж, необхідно вжити належних санітарно-епідемічних заходів з метою зменшення ризику передачі захворювання. Препарати, що пригнічують перистальтику, протипоказані пацієнтам,

у яких спостерігається серйозна діарея.

Пацієнти, хворі на міастенію гравіс

Моксифлоксацин слід застосувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс у зв’язку з можливістю загострення симптомів.

Запалення та розрив сухожилля

Запалення та розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), іноді білатеральні, можуть спостерігатися в разі лікування із застосуванням хінолонів та фторхінолонів навіть протягом перших 48 годин від початку лікування. Повідомлялося також про такі випадки, що спостерігалися через декілька місяців після припинення лікування. Під час терапії хінолонами, в тому числі моксифлоксацином, існує підвищений ризик розвитку запалення та розриву сухожиль, зокрема у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантованими твердими органами і хворих, які отримують супутню терапію кортикостероїдами. Тому слід уникати супутнього застосування із кортикостероїдами.

При перших симптомах тендиніту, як больовий набряк або запалення слід припинити лікування моксифлоксацином та розглянути альтернативне лікування. Ураженій (-им) кінцівці (-кам) забезпечити належне лікування (наприклад, іммобілізацію). Не слід застосовувати кортикостероїди при ознаках тендинопатії.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Слід з обережністю застосувати моксифлоксацин пацієнтам літнього віку з розладами функції нирок, якщо вони не можуть забезпечити прийом достатньої кількості рідини, тому що зневоднення може підвищити ризик виникнення ниркової недостатності.

Порушення з боку органів зору

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на органи зору, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами», «Побічні реакції»).

Профілактика реакцій фотосенсибілізації

При застосуванні хінолонів у пацієнтів відзначаються реакції фоточутливості. Проте дослідження показали, що моксифлоксацин відрізняється нижчим ризиком виникнення фоточутливості. Незважаючи на це, слід рекомендувати пацієнтам уникати як ультрафіолетового опромінення, так і тривалої та/або інтенсивної дії сонячного світла під час лікування моксифлоксацином (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з сімейним або особистим анамнезом недостатньої активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази під час лікування хінолонами мають схильність до гемолітичних реакцій. Тому таким пацієнтам слід з обережністю застосувати моксифлоксацин.

Інформація про допоміжні речовини

Пацієнтам з рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази

Лаппа або мальабсорбцією глюкози та галактози не слід приймати цей препарат.

Пацієнти із запальним захворюванням органів малого таза

Пацієнтам з ускладненим запальним захворюванням органів малого таза (наприклад, асоційованим з трубно-яєчниковим абсцесом або абсцесом малого таза), для яких вважається необхідним проведення внутрішньовенної терапії, лікування препаратом Мофлакса® у формі таблеток, вкритих оболонкою, по 400 мг не рекомендується.

Запальне захворювання органів малого таза може бути спричинене бактерією *Neisseria gonorrhoeae*, резистентною до фторхінолонів. Тому в таких випадках емпіричне застосування моксифлоксацину необхідно призначати одночасно з іншим відповідним антибіотиком (наприклад цефалоспорином), якщо неможливо повністю виключити наявність *Neisseria gonorrhoeae*, резистентної до моксифлоксацину.

Якщо після 3 днів лікування не відбувається покращання клінічного стану, терапію слід переглянути.

Діти

Моксифлоксацин спричинює ураження хрящів у молодих тварин, тому застосування препарату дітям (віком до 18 років) протипоказано.

Пацієнти з інфекціями, викликаними метицилінрезистентним золотистим стафілококом (MRSA)

Моксифлоксацин не рекомендується для лікування інфекцій, спричинених метицилін-резистентним золотистим стафілококом (МРЗС). У разі підозрюваної або підтвердженої інфекції, спричиненої МРЗС, необхідно розпочати лікування відповідним антибактеріальним засобом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти зі специфічними ускладненими інфекціями шкіри та підшкірної клітковини

Клінічна ефективність внутрішньовенного застосування моксифлоксацину в разі лікування тяжкої інфекції, пов’язаної з опіками, фасцитом та діабетичною стопою, що супроводжується остеомієлітом, не встановлена.

Вплив на біологічні тести

Лікування із застосуванням моксифлоксацину може перешкоджати проведенню культурального аналізу щодо виявлення *Mycobacterium spp.* у зв’язку з пригніченням мікробіологічного росту, що, у свою чергу, може призвести до помилково негативних результатів у зразках від хворих, які на даний момент приймають моксифлоксацин.

Дисглікемія

Як і при застосуванні інших фторхінолонів, при застосуванні моксифлоксацину спостерігалися відхилення рівнів глюкози в крові, включаючи гіпоглікемію та гіперглікемію, зазвичай у пацієнтів із діабетом, що супутньо застосовують пероральні гіпоглікемічні засоби, (наприклад, глібенкламід) або інсулін. Повідомлялось про випадки гіпоглікемічної коми. Пацієнтам з діабетом рекомендоване ретельне спостереження рівнів глюкози в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування моксифлоксацину у період вагітності не встановлена. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Потенційний ризик для людини не встановлений.

У зв'язку з ризиком пошкодження фторхінолонами опорних суглобів молодих тварин (за експериментальними даними) та з оборотними ураженнями суглобів, описаними у дітей, які отримували лікування деякими фторхінолонами, моксифлоксацин не можна призначати вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Моксифлоксацин, як і інші хінолони, як показано, спричиняє ураження хрящів суглобів молодих тварин. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може потрапляти у грудне молоко. Немає даних щодо застосування моксифлоксацину жінкам, які годують груддю. Унаслідок цього у період годування груддю застосування моксифлоксацину протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили погіршення фертильності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу моксифлоксацину на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводили. Однак фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, можуть спричиняти погіршення здатності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами через виникнення реакцій з боку центральної нервової системи (таких як запаморочення, гостра тимчасова втрата зору, див. розділ «Побічні реакції») або гострої короткотривалої втрати свідомості (непритомність, див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати спостерігати за своєю реакцією на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Рекомендується приймати по 1 таблетці (400 мг) моксифлоксацину на добу.

Таблетки слід приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі.

Тривалість терапії

Тривалість терапії таблетованою формою препарату Мофлакса® залежить від типу інфекцій і становить:

– Загострення хронічного обструктивного захворювання легень – 5-10 днів;

– негоспітальна пневмонія – 10 днів;

– гострий бактеріальний синусит – 7 днів;

– запальні захворювання органів малого таза легкого та помірного ступеня – 14 днів.

Ступінчаста (внутрішньовенна і пероральна) терапія

Повідомлялося, що під час досліджень ступінчастої терапії більшість пацієнтів переходила з внутрішньовенного на пероральний шлях введення моксифлоксацину протягом 4 днів (негоспітальна пневмонія) або 6 днів (ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин). Рекомендована загальна тривалість лікування таблетками та розчином моксифлоксацину становить 7-14 днів для негоспітальних пневмоній та 7-21 день для ускладнених інфекцій шкіри та підшкірних тканин.

Перевищувати вказану дозу (400 мг 1 раз на добу) та тривалість лікування для кожного показання не рекомендується.

Пацієнти літнього віку/пацієнти з низькою масою тіла

Корекція дози для пацієнтів літнього віку/пацієнтів з низькою масою тіла не потрібна.

Порушення функції печінки

Пацієнтам із порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна (див. також розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок від легкого до тяжкого ступеня (у тому числі при кліренсі креатиніну $\leq$ 30 мл/хв/1,73 м^2), а також для пацієнтів, які перебувають на безперервному гемодіалізі та довготривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти.

Моксифлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років). Ефективність та безпека застосування моксифлоксацину дітям не встановлені (див. також розділ «Протипоказання»).

Передозування.

У разі випадкового передозування не рекомендовано жодних специфічних заходів. У разі передозування слід орієнтуватися на клінічну картину і проводити симптоматичну підтримуючу терапію та ЕКГ-моніторинг у зв'язку з можливістю подовження інтервалу QT.

Одночасне застосування активованого вугілля з дозою моксифлоксацину 400 мг перорально призведе до скорочення системної доступності лікарського засобу більше ніж на 80%. У разі передозування в результаті перорального прийому лікарського засобу застосування активованого вугілля на початковій стадії абсорбції може бути ефективним для запобігання збільшенню системної дії моксифлоксацину.

Побічні реакції.

Нижче наведено побічні ефекти, отримані зі всіх клінічних досліджень із застосуванням моксифлоксацину 400 мг (тільки в/в терапія, ступінчаста терапія [в/в та пероральна] та пероральна терапія) та постмаркетингових звітів. Побічні реакції класифіковані відповідно до частоти їх появи. Усі побічні реакції спостерігалися з частотою менше 3 %, за винятком нудоти та діареї. У кожній групі побічні явища зазначені у порядку зменшення їх серйозності. Частота визначається наступним чином: часто > 1 % < 10 %, нечасто > 0,1 % < 1 %, рідко > 0,01 % < 0,1 %, дуже рідко < 0,01 %.

Таблиця 3

Класи систем органів (MedDRA)	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
Інфекційні ускладнення	Суперінфекція, що виникла внаслідок бактеріальної чи грибкової резистентності, наприклад оральний чи вагінальний кандидози				
З боку кровоносної та лімфатичної систем		Анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія. подовження протромбінового часу/ збільшення МНВ		Підвищення рівня протромбіну/ зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія	
З боку імунної системи		Алергічні реакції[1]	Анафілаксія, включаючи рідкісні випадки шоку (що загрожує життю), алергічний набряк/ ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю)		
З боку ендокринної системи				Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПАДГ)	
Порушення метаболізму та харчування		Гіперліпідемія	Гіперглікемія, гіперурикемія	Гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома[1]	

З боку психіки[2]		Реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/ збудження	Лабільність настрою, депресія: рідко з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/ думки або спроби самогубства[1],галюцинації	Деперсоналізація, психотичні реакції з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/ думки або спроби самогубства[1]	
З боку нервової системи[2]	Головний біль, запаморочення	Парестезія/ дизестезія, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), тремор, вертиго, сонливість	Гіпестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади з різними клінічними проявами, у тому числі великі епілептичні напади[1], порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія	Гіперестезія	
З боку органів зору[2]		Порушення зору, включаючи диплопію та нечіткість зору, особливо під час реакцій з боку ЦНС[1]		Транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС[3]), увеїт та білатеральна гостра трансілюмінація райдужки [1]	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату[2]			Дзвін у вухах, порушення слуху включаючи глухоту (зазвичай оборотну)		
З боку серця[4]	Подовження QT-інтервалу у хворих із гіпокаліємією[5]	Подовження QT-інтервалу[1], посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія	Шлуночкові тахіаритмії, непритомність (тобто гостра та короткочасна втрата свідомості)	«Піруетна» шлуночкова тахікардія (torsade de pointes), зупинка серця	
З боку судин		Вазодилатація	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	Васкуліт	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Задишка (включаючи астматичний стан)			
З боку травної системи	Нудота, блювання, біль в животі, діарея	Погіршення апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастроентерит, підвищення рівня амілази	Дисфагія, стоматит, антибіотико-асоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках із загрозливими для життя ускладненнями		
Гепатобіліарні порушення	Підвищення рівня трансаміназ	Порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ (лактатдегідрогенази)), підвищення рівня білірубіну, підвищення ГГТП (гамма-глутаміл-транспептидази), підвищення в крові рівня лужної фосфатази	Жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний)	Фульмінантний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності, у т.ч. з летальним наслідком[1]	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж, висипання, кропив’янка, сухість шкіри		Бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса –Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю)[1]	ГГЕП, реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)[1], фіксована лікарська еритема, реакції фотосенсибілізації[1]
З боку опорно-рухової системи[2]		Артралгія, міалгія	Тендиніт, підвищений тонус м’язів, судоми м’язів, м’язова слабкість	Розрив сухожиль[1], артрити, ригідність м’язів, загострення симптомів міастенії (myasthenia gravis)[1]	Рабдоміоліз

З боку нирок та сечовивідних шляхів		Дегідратація	Порушення функції нирок (включаючи збільшення азоту сечовини та креатиніну плазми крові), ниркова недостатність		
Загальні стани[2]		Загальна слабкість (в основному астенія чи втомленість), відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болючість у проекції малого таза), гіпергідроз	Набряк		

[1]Див. розділ «Особливості застосування».

[2]Дуже рідко повідомлялося про випадки тривалих (місяці або роки), таких, що призвели до втрати дієздатності та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій лікарських засобів, що впливають на декілька, іноді багато, систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатія (пов’язані з парестезією та невралгією), втома, психіатричні симптоми (включаючи розлади сну, тривогу, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки), порушення пам’яті та концентрації, та погіршення слуху, зору, смаку та нюху) у зв’язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів у деяких випадках незалежно від наявних чинників ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

[3]Див. розділи «Особливості застосування», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами».

[4]У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

У рідкісних випадках після лікування іншими фторхінолонами було зареєстровано такі побічні реакції, які могли б, можливо, також спостерігатися при застосуванні моксифлоксацину: підвищення внутрішньочерепного тиску (включаючи ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія.

[5]Див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування».

Звіт про очікувані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Для лікарського засобу не потрібні

спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці;

по 7 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери в картонній коробці;

по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/ KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

КРКА-Фарма д.о.о., Хорватія/ KRKA-Farma d.o.o., Croatia.

ТАД Фарма ГмбХ, Німеччина/ TAD Pharma GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробників та їх адреси місця провадження діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

В. Холєвца 20/Е, 10450 Ястребарско, Хорватія/ V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Croatia.

Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, 27472 Куксхавен, Німеччина/ Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.