

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОКСИФЛОКСАЦИН САНДОЗ®

(MOXIFLOXACIN SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: moxifloxacin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 400 мг моксифлоксацину у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду;

допоміжні речовини:

ядро: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: Opadry 03A240010 Pink (гіпромелоза (Е 464), целюлоза мікрокристалічна (Е 460(i), титану діоксид (Е 171), поліоксил (макрогол) стеарат, заліза оксид червоний (Е 172), кармін (Е 120)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожева капсулоподібна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням 400 з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Код АТХ J01M A14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

In vitro моксифлоксацин ефективний щодо багатьох грампозитивних та грамнегативних патогенних мікроорганізмів.

Бактерицидна дія моксифлоксацину спричинена інгібуванням обох типів топоізомерази II (ДНК-гіраза та топоізомераза IV), необхідних для реплікації, транскрипції та відновлення бактеріальної ДНК. Вважають, що С8-метоксильний залишок сприяє покращенню активності та нижчій селекції резистентних мутантів грампозитивних бактерій порівняно зі залишком С8-Н. Наявність великого дициклоамінового залишку в положенні С-7 запобігає активному відтоку,

пов'язаному з генами *norA* або *pmrA*, які виявлено у деяких грампозитивних бактерій.

Фармакодинамічні дослідження продемонстрували, що моксифлоксацин має залежну від концентрації бактерицидну активність. Мінімальні бактерицидні концентрації (МБК) зазвичай відповідають мінімальним інгібуючим концентраціям (МІК).

Вплив на кишкову флору у людини

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

Механізм резистентності

Механізми резистентності, за рахунок яких інактивуються пеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозида, 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 топоізомерази II, 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

Клінічні МІК та контрольні точки дискової дифузії для моксифлоксацину (01.01.2018) за даними EUCAST (Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості)

Таблиця 1

Мікроорганізми	Чутливий	Резистентний
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,25 мг/л ≥ 25 мм	> 0,25 мг/л < 25 мм
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	≤ 0,25 мг/л ≥ 28 мм	> 0,25 мг/л < 28 мм
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 22 мм	> 0,5 мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus</i> , групи A, B, C, G	≤ 0,5 мг/л ≥ 19 мм	> 0,5 мг/л < 19 мм
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125 мг/л ≥ 28 мм	> 0,125 мг/л < 28 мм
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 мг/л ≥ 26 мм	> 0,25 мг/л < 26 мм

<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 мг/л ≥ 22 мм	> 0,25 мг/л < 22 мм
Контрольні точки, не пов'язані з видом*	≤ 0,25 мг/л	> 0,25 мг/л

* Ці контрольні точки використовуються лише тоді, коли в таблицях для окремих видів немає контрольних точок або інших рекомендацій (прочерк або примітка).

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, коли місцеве домінування резистентності виявляється настільки сильним, що вплив певного лікарського засобу щонайменше на деякі види інфекційних збудників залишається під сумнівом.

<u>Зазвичай чутливі види</u>
Аеробні грампозитивні мікроорганізми
<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (чутливий до метициліну) <i>Streptococcus agalactiae</i> (група B) <i>Streptococcus milleri group</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> та <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (група A) <i>Streptococcus viridans group</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
Аеробні грамнегативні мікроорганізми
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Анаеробні мікроорганізми
<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
Інші мікроорганізми
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Види з можливою набутою резистентністю</u>
Аеробні грампозитивні мікроорганізми
<i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (резистентний до метициліну)
Аеробні грамнегативні мікроорганізми

<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *#
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * #
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *
<i>Proteus mirabilis</i> *
Анаеробні мікроорганізми
<i>Bacteroides fragilis</i> *
<i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Резистентні види
Аеробні грамнегативні мікроорганізми
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* 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 або 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 дозах по 600 мг на добу протягом 10 діб фармакокінетика є лінійною. Після прийому пероральної дози 400 мг максимальна 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 мг/л та 0,6 мг/л відповідно. У рівноважному стані експозиція в межах інтервалу дозування приблизно на 30 % вища, ніж після прийому першої дози.

Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється в екстраваскулярному просторі; після застосування дози 400 мг площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) становить

35 мкг/л. Об'єм розподілу в рівноважному стані дорівнює приблизно 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 препарату. Моксифлоксацин в основному зв'язується зі сироватковим альбуміном.

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

Таблиця 2

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 до 36 годин після введення дози;

⁴ в кінці інфузії.

Біотрансформація

Моксифлоксацин підлягає біотрансформації фази II і виводиться з організму нирками, а також із фекаліями/жовчю як у незміненому стані, так і у вигляді сульфосполук (M1) і глюкуронідів (M2). M1 та M2 є єдиними метаболітами, релевантними для людини, обидва вони є мікробіологічно неактивними.

Під час клінічних досліджень фази I та досліджень *in vitro* не спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформації фази I за участю ферментів системи цитохрому P450. Ознак окиснювального метаболізму немає.

Виведення з організму

Період напіввиведення моксифлоксацину з плазми крові 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 препарату з нирок. Після прийому дози 400 мг виведення із сечею (приблизно 19 % - активна речовина у незміненому вигляді, приблизно 2,5 % - M1 та приблизно 14 % - M2) та калом (приблизно 25 % - активна речовина у незміненому вигляді, приблизно 36 % - M1 та відсутність виведення у вигляді M2) загалом становило приблизно 96 %. Супутнє застосування моксифлоксацину та ранітидину і пробенециду не змінює нирковий кліренс основної активної речовини.

Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькою масою тіла

У здорових добровольців із низькою масою тіла (зокрема у жінок) та у здорових добровольців літнього віку спостерігали вищу концентрацію препарату в плазмі крові.

Ниркова недостатність

Не виявлено істотних змін фармакокінетики моксифлоксацину у пацієнтів із порушенням функції нирок (включаючи пацієнтів із кліренсом креатиніну > 20 мл/хв/1,73 м²). Оскільки функція нирок знижується, концентрація метаболіту M2 (глюкуроніду) збільшується до показника 2,5 (у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м²).

Порушення функції печінки

На підставі даних досліджень фармакокінетики, які проводили за участю пацієнтів із печінковою недостатністю (класи А, В за класифікацією Чайлда-П'ю), неможливо визначити, чи є різниця порівняно зі здоровими добровольцями. Порушення функції печінки були пов'язані з більшою дією М1 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 порушеннями функції печінки немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування нижченаведених бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у пацієнтів віком від 18 років.

Моксифлоксацин слід призначати тільки тоді, коли застосування антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендують для початкового лікування нижченаведених інфекцій, є недоцільним:

- Гострий бактеріальний синусит.
- Загострення хронічного обструктивного захворювання легенів, у тому числі бронхіту.
- Негоспітальна пневмонія, за винятком негоспітальної пневмонії з тяжким перебігом.
- Запальні захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня тяжкості (включаючи інфекційне ураження верхнього відділу статеві системи у жінок, у тому числі сальпінгіт та ендометрит), не асоційовані з тубооваріальним абсцесом чи абсцесами органів малого таза. Моксифлоксацин у вигляді таблеток не рекомендується для застосування як монотерапія при запальних захворюваннях органів малого таза помірного та середнього 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*).

Моксифлоксацин, таблетки, можна застосовувати для закінчення курсу лікування, в якому стартова терапія парентеральною формою моксифлоксацину була ефективною і призначена за такими показаннями:

- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин.

Моксифлоксацин, таблетки, не рекомендується для стартового лікування будь-яких інфекцій шкіри та підшкірних структур чи у разі тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії.

Слід врахувати рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів, які містяться у відповідних інструкціях.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до моксифлоксацину або до інших хінолонів чи до будь-якої з допоміжних

речовин препарату.

- Вагітність або період годування груддю.
- Вік до 18 років.
- Пацієнти зі захворюваннями сухожиль, пов'язаними з лікуванням хінолонами, в анамнезі.

У зв'язку зі змінами в електрофізіології серця у вигляді подовження інтервалу QT моксифлоксацин протипоказано пацієнтам з:

- вродженим або діагностованим набутим подовженням інтервалу QT;
- порушеннями електролітного балансу, зокрема при нескоригованій гіпокаліємії;
- клінічно значущою брадикардією;
- клінічно значущою серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка;
- симптоматичними аритміями в анамнезі.

Моксифлоксацин не слід застосовувати одночасно з іншими препаратами, які подовжують інтервал QT.

У зв'язку з обмеженими клінічними даними застосування моксифлоксацину також протипоказано пацієнтам із порушеннями функції печінки (клас C за класифікацією Чайлда-П'ю) та пацієнтам з підвищеним рівнем трансаміназ (у 5 разів вище верхньої межі норми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, які здатні 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:

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (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 IV, бепридил, дифеманіл).

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

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

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

Після багаторазового застосування моксифлоксацину спостерігалось збільшення максимальної концентрації (C_{max}) дигоксину приблизно на 30 % без впливу на AUC або на мінімальний рівень препарату в крові. Отже, потреби у застережних заходах при супутньому прийомі дигоксину немає.

Під час досліджень за участю добровольців, хворих на цукровий діабет, одночасне застосування моксифлоксацину перорально та глібенкламідом призводило до зниження концентрації глібенкламідом на піковому рівні приблизно на 21 %. Комбінація глібенкламідом 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. Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта.

Для нижченаведених речовин було доведено відсутність клінічно значущої взаємодії з моксифлоксацином: ранітидин, пробенецид, пероральні контрацептиви, кальцієві добавки, морфін при парентеральному введенні, теофілін, циклоспорин, ітраконазол.

Дослідження *in vitro* ферментів цитохрому P450 у людини підтвердили вищезазначене. З огляду на зазначені результати, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому P450 є малоімовірною.

Взаємодія з їжею

Моксифлоксацин не має клінічно релевантної взаємодії з їжею, включаючи молочні продукти.

Особливості застосування.

Пацієнтам, у яких в анамнезі спостерігалися серйозні побічні реакції на лікарські засоби групи хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати застосування моксифлоксацину. Лікування таких пацієнтів моксифлоксацином можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі застосування до ризиків та у разі відсутності альтернативних варіантів лікування (див. розділ «Протипоказання»).

Переваги від лікування моксифлоксацином, особливо у випадку нетяжких інфекцій, необхідно оцінювати, беручи до уваги інформацію, яка міститься у цьому розділі.

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

При застосуванні моксифлоксацину у деяких пацієнтів можливе збільшення інтервалу QTc на електрокардіограмі (ЕКГ). Аналіз результатів ЕКГ, отриманих у рамках програми клінічних досліджень, показав, що подовження інтервалу QTc при застосуванні моксифлоксацину становило $6 \text{ мс} \pm 26 \text{ мс}$, 1,4 % порівняно з вихідним рівнем. Оскільки у жінок відзначається довший інтервал QTc порівняно з чоловіками, вони можуть виявитися більш чутливими до препаратів, які подовжують інтервал QTc. Пацієнти літнього віку також можуть бути більш сприйнятливими до впливу моксифлоксацину на інтервал QT.

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

Слід з обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам з триваючими проаритмогенними станами (особливо пацієнтам літнього віку та жінкам молодшого 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.

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

Підвищена чутливість/алергічні реакції

Повідомлялося про випадки розвитку гіперчутливості та алергічних реакцій після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. Анафілактичні реакції можуть прогресувати до загрозливого для життя анафілактичного шоку навіть після першого застосування. В цих випадках слід припинити прийом препарату та розпочати відповідну терапію (наприклад, протишокову).

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»). У разі виникнення симптомів фульмінантного гепатиту, таких як астенія, що

швидко розвивається та супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією, пацієнтам рекомендується проконсультуватися з лікарем перед продовженням лікування.

При появі ознак порушення функції печінки необхідно провести додаткові обстеження.

Тяжкі шкірні реакції

Під час застосування моксифлоксацину повідомлялося про випадки тяжких шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або синдром Лайелла, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, які можуть загрожувати життю або бути летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попереджати про ознаки та симптоми тяжких реакцій шкіри та ретельно контролювати їх стан під час застосування лікарського засобу. При появі ознак та симптомів, що свідчать про такі реакції, застосування моксифлоксацину слід негайно припинити та розглянути варіанти альтернативного лікування. Якщо у пацієнта розвинулися тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або гострий генералізований екзантематозний пустульоз, лікування моксифлоксацином у жодному разі не слід поновлювати.

Пацієнти зі схильністю до судомних нападів

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

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

Повідомлялося про рідкісні випадки тривалих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні, іноді декілька систем організму (скелетно-м'язову, нервову, психічну та органи чуття) у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку пацієнта та існуючих факторів ризику. Слід негайно припинити застосування моксифлоксацину при розвитку перших симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам слід поради звернутися за консультацією до лікаря.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які приймали хінолони та фторхінолони, спостерігалися випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезій, гіпестезій, дизестезій або слабкості. Якщо розвиваються такі симптоми нейропатії як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які отримують лікування моксифлоксацином, слід повідомити про це лікаря, перш ніж продовжувати лікування для попередження розвитку потенційно необоротних станів (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 проявів самоагресії, як спроби 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, та пацієнтам, які мають в анамнезі психічні захворювання.

Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт

У зв'язку із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, в тому числі моксифлоксацину, повідомлялося про випадки діареї, асоційованої із застосуванням антибіотиків (ААД) та коліту, асоційованого із застосуванням антибіотиків (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт і діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, які за ступенем тяжкості варіюють від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Тому важливо враховувати ймовірність такого діагнозу 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. Крім цього, необхідно вжити належних санітарно-епідемічних заходів з метою зменшення ризику передачі захворювання. Препарати, що пригнічують перистальтику, протипоказані пацієнтам, у яких спостерігається тяжка діарея.

Пацієнти, хворі на тяжку міастенію

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкою міастенією (*myasthenia gravis*), оскільки її симптоми можуть посилюватися.

Запалення, розрив сухожиль

Запалення та розрив сухожиль (особливо ахіллового сухожилля), іноді білатеральні, можуть спостерігатися в разі лікування хінолонами, включаючи моксифлоксацин, та фторхінолонами навіть протягом перших 48 годин від початку лікування. Повідомлялося також, що такі випадки спостерігалися через декілька місяців після припинення лікування. Під час терапії хінолонами, в тому числі моксифлоксацином, та фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку запалення та розриву сухожиль, зокрема у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів, яким проводили трансплантацію органів та пацієнтів, які отримують супутню терапію кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших симптомах тендиніту (болю, набряку або запалення) пацієнтам слід припинити лікування моксифлоксацином, забезпечити спокій уражених(-им) кінцівці(-кам) та негайно звернутися до лікаря для отримання відповідного лікування (наприклад, накладення шини на уражене сухожилля). Не рекомендується одночасне застосування кортикостероїдів при появі симптомів тендинопатії.

Аневризма аорти та розшарування стінки аорти, регургітація/недостатність клапанів серця

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми аорти та розшарування стінки аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та розвиток регургітації на аортальному і мітральному клапанах після застосування фторхінолонів. Повідомлялося про рідкісні випадки аневризми аорти та розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (у тому числі летальним), а також регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які застосовували 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 або вродженою вадою серцевого клапана в анамнезі чи для пацієнтів із діагностованою аневризмою аорти та/або розшаруванням стінки аорти, або захворюванням серцевих клапанів, а також за наявності інших факторів ризику або станів, що спричиняють розвиток аневризми аорти та розшарування стінки аорти, і регургітації/недостатності клапанів серця (наприклад, порушення сполучної

тканини, такі як синдром Марфана або васкулярний синдром Ехлерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або також аневризми аорти та її розшарування (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена), або також регургітації/ недостатності клапанів серця (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик розвитку аневризми і розшарування стінки аорти, а також їх розриву може бути підвищений у пацієнтів, які отримують одночасну терапію системними кортикостероїдами.

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

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися за медичною допомогою у разі появи гострої задишки, прискороного серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Слід з обережністю застосовувати моксифлоксацин пацієнтам літнього віку з розладами з боку нирок, якщо вони не можуть забезпечити прийом достатньої кількості рідини, тому що зневоднення підвищує ризик виникнення ниркової недостатності.

Порушення з боку органів зору

У разі погіршення зору або будь-якого впливу на органи зору необхідно негайно звернутися за консультацією до лікаря-офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами» та «Побічні реакції»).

Дисглікемія

Як і при застосуванні всіх фторхінолонів, під час лікування моксифлоксацином повідомлялося про випадки відхилення від норми показників глюкози в крові у вигляді як гіпоглікемії, так і гіперглікемії (див. розділ «Побічні реакції»). Дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку, хворих на цукровий діабет, які отримували одночасно з лікуванням моксифлоксацином пероральні гіпоглікемічні засоби (наприклад сульфонілсечовину) або інсулін. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. Хворим на цукровий діабет рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові.

Гіпоглікемічна кома

Гіпоглікемічна кома спостерігалась у 8 випадках після реєстраційних повідомлень з бази даних безпеки власників реєстраційних посвідчень, що були розглянуті Місцевим медичним комітетом (LMS). У 6 з них було виставлено можливий причинно-наслідковий зв'язок, пов'язаний із застосуванням моксифлоксацину. 2 з цих 6 випадків закінчилися летально, гіпоглікемічна кома розглядалася як одна з причин летального наслідку і пов'язана із застосуванням моксифлоксацину. В обох випадках не повідомляли про діабет як супутнє захворювання. Причинно-наслідковий зв'язок в 1 з 2 ідентифікованих випадків з клінічних випробувань вважається LMS принаймні підозрюваним.

Профілактика реакцій фоточутливості

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.

Пацієнти з недостатньою активністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з недостатньою активністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в родинному або особистому анамнезі під час лікування хінолонами мають схильність до розвитку гемолітичних реакцій. Тому таким пацієнтам слід з обережністю застосовувати моксифлоксацин.

Пацієнти із запальним захворюванням органів малого таза

Пацієнтам з ускладненим запальним захворюванням органів малого таза (наприклад асоційованим з трубно-яєчковим абсцесом або абсцесом малого таза), для яких вважається необхідним проведення внутрішньовенної терапії, лікування препаратом Моксифлоксацин САНДОЗ® 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, із цефалоспорином), якщо неможливо повністю виключити наявність *Neisseria gonorrhoeae*, резистентної до моксифлоксацину. Якщо після 3 днів лікування не спостерігається покращання клінічного стану, терапію слід переглянути.

Пацієнти зі специфічними ускладненими інфекціями шкіри та підшкірної клітковини

Клінічна ефективність внутрішньовенного застосування моксифлоксацину в разі лікування тяжкого інфікування, пов'язаного з опіками, фасцитом та інфікуванням діабетичної стопи, яке супроводжується остеомієлітом, не встановлена.

Вплив на біологічні тести

Лікування із застосуванням моксифлоксацину може спричиняти хибнонегативні результати культурального аналізу щодо виявлення *Mycobacterium* spp. у зв'язку з пригніченням мікробіологічного росту.

Пацієнти з інфекціями, спричиненими резистентним до метициліну золотистим стафілококом (MRSC)

Моксифлоксацин не рекомендується для лікування інфекцій, спричинених MRSC. У разі підозрюваної або підтвердженої інфекції, спричиненої MRSC, необхідно розпочати лікування відповідним антибактеріальним засобом.

Діти

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування моксифлоксацину вагітним жінкам не встановлена. Результати

досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини не встановлений. У зв'язку з експериментальним ризиком пошкоджувального впливу фторхінолонів на несучі суглоби незрілих тварин та з оборотними ураженнями суглобів, описаними у дітей, які отримували лікування деякими фторхінолонами, моксифлоксацин не можна призначати вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Дані про застосування препарату жінкам, які годують груддю, відсутні. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може потрапляти у грудне молоко. Унаслідок відсутності даних щодо застосування препарату жінкам, які годують груддю, та зважаючи на експериментальний ризик пошкоджувального впливу фторхінолонів на несучі суглоби незрілих тварин у період годування груддю застосування моксифлоксацину протипоказано.

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили впливу лікарського засобу на фертильність.

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 призводити до погіршення здатності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами через виникнення реакцій з боку ЦНС (сонливість/запаморочення; гостра тимчасова втрата зору або гостра короткотривала втрата свідомості). Пацієнтам слід рекомендувати спостерігати за своєю реакцією на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування (дорослі)

Рекомендована доза становить 400 мг моксифлоксацину на добу.

Порушення функції нирок/печінки

Для пацієнтів із нирковою недостатністю помірного і важкого ступеня, а також для пацієнтів, які перебувають на безперервному гемодіалізі та довготривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, корекція дози не потрібна.

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна.

Інші особливі групи пацієнтів

Корекція дози для пацієнтів літнього віку та пацієнтів із низькою масою тіла не потрібна.

Спосіб застосування

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води. Препарат можна приймати незалежно від часу вживання їжі.

Тривалість терапії

Тривалість терапії моксифлоксацином залежно від типу інфекції.

Таблиця 3

Загострення хронічного обструктивного захворювання легенів, у тому числі бронхіту	5-10 днів
Негоспітальна пневмонія	10 днів
Гострий бактеріальний синусит	7 днів
Запальні захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня тяжкості	14 днів

За даними досліджень тривалість лікування таблетованою формою моксифлоксацину становила до 14 днів.

Ступінчаста терапія (пероральна після внутрішньовенної)

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

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

Діти.

Застосування препарату дітям віком до 18 років протипоказано.

Передозування

У разі випадкового передозування не рекомендовано жодних специфічних заходів. У разі передозування слід проводити симптоматичну 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 ефективною профілактикою збільшення системної дії моксифлоксацину.

Побічні реакції.

Нижче наведено побічні реакції, отримані на підставі всіх клінічних досліджень та у

післяреєстраційних повідомленнях із застосуванням моксифлоксацину 400 мг (пероральна та ступінчаста терапія), та їх частота. Усі побічні реакції спостерігалися з частотою менше 3 %, за винятком нудоти та діареї.

У кожній групі частоти побічні реакції визначені у порядку зменшення їх тяжкості. Частота визначена таким чином: часті ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити з наявних даних).

Інфекції та інвазії

Часті: суперінфекція, що виникла внаслідок бактеріальної або грибової резистентності, наприклад оральний чи вагінальний кандидоз.

З боку кровоносної та лімфатичної систем

Нечасті: анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу/збільшення МНВ.

Рідкісні: підвищення рівня протромбіну/зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи

Нечасті: алергічні реакції.

Поодинокі: анафілаксія, включаючи рідкісні випадки шоку (що загрожує життю), алергічний набряк/ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю).

Порушення метаболізму та харчування

Нечасті: гіперліпідемія.

Поодинокі: гіперглікемія, гіперурикемія.

Рідкісні: гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома.

Психічні розлади □

Нечасті: реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/збудження.

Поодинокі: лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірії.

Рідкісні: деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи □

Часті: головний біль, запаморочення.

Нечасті: парестезії та дизестезії, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), тремор, вертиго, сонливість.

Поодинокі: гіпестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади, у тому числі великі судомні напади, порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія.

Рідкісні: гіперестезія.

З боку органів зору □

Нечасті: порушення зору, включаючи диплопію та нечіткість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС).

Поодинокі: світлобоязнь.

Рідкісні: транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділ «Особливості застосування» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами», увеїт та двобічна гостра трансліюмінація радужної оболонки очей (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату □

Поодинокі: дзвін у вухах, порушення слуху, включаючи глухоту (зазвичай оборотну).

З боку серця**

Часті: подовження інтервалу QT у пацієнтів із гіпокаліємією (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Нечасті: подовження інтервалу QT (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія.

Поодинокі: шлуночкові тахіаритмії, непритомність (тобто гостра та короточасна втрата свідомості).

Рідкісні: неспецифічні аритмії, «піруетна» шлуночкова тахікардія (*torsade de pointes*), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку судинної системи**

Нечасті: вазодилатація.

Поодинокі: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

Рідкісні: васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасті: задишка (включаючи астматичний стан).

З боку травної системи

Часті: нудота, блювання, біль у шлунково-кишковому тракті та в черевній порожнині, діарея.

Нечасті: зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція,

гастрит, підвищення рівня амілази.

Поодинокі: дисфагія, стоматит, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями).

Гепатобіліарні порушення

Часті: підвищення рівня трансаміназ.

Нечасті: порушення функції печінки (включаючи підвищення лактатдегідрогенази (ЛДГ), підвищення рівня білірубіну, підвищення гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП), підвищення в крові рівня лужної фосфатази.

Поодинокі: жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний).

Рідкісні: фульмінантний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у тому числі з летальним наслідком).

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасті: свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри.

Рідкісні: бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю).

Частота невідома: гострий генералізований екзематозний пустульоз.

З боку опорно-рухової системи, сполучної тканини та кісток*

Нечасті: артралгія, міалгія.

Поодинокі: тендиніт, посмикування м'язів, судоми м'язів, м'язова слабкість.

Рідкісні: розрив сухожиль, артрит, ригідність м'язів, загострення симптомів міастенії гравіс.

Частота невідома: рабдоміоліз.

З боку нирок та сечовидільного тракту

Нечасті: дегідратація.

Поодинокі: порушення функції нирок (включаючи збільшення азоту сечовини та креатиніну плазми крові), ниркова недостатність.

Загальні розлади*

Нечасті: загальна слабкість (в основному астения або втомленість), відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болючість в ділянці малого таза), гіпергідроз.

Поодинокі: набряк.

Ендокринні порушення

Рідкісні: синдром неадекватної секреції діуретичного гормону (SIADH).

* Повідомлялося про рідкісні випадки тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні, іноді декілька систем організму та органів чуття (включаючи такі реакції, як запалення сухожилів, розрив сухожилів, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатія, пов'язана з парестезією, депресія, втомлюваність, порушення пам'яті, розлади сну та порушення слуху, зору, смаку та нюху), у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

** Повідомлялося про рідкісні випадки аневризми аорти та розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (у тому числі летальним), а також регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які застосовували фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

У рідкісних випадках після лікування іншими фторхінолонами було зареєстровано побічні реакції, які можуть також спостерігатися при застосуванні моксифлоксацину: підвищений внутрішньочерепний тиск (включаючи ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату є важливими. Вони дають змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

По 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сандоз С.Р.Л./

Sandoz S.R.L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Лівезені, 7А, 540472, Тиргу Муреш, округ Муреш, Румунія/

Str. Livezeni nr. 7A, 540472, Targu Mures, Jud. Mures, Romania.