

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МОКСИФЛОКСАЦИН
(MOXIFLOXACIN)

Склад:

діюча речовина: моксифлоксацин;

1 таблетка містить 436,8 мг моксифлоксацину гідрохлориду, що відповідає 400 мг моксифлоксацину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, гіпромелоза, заліза оксид червоний (E 172), макрогол 4000, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, видовженої форми, рожевого кольору, з верхньою та нижньою опуклими поверхнями.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби з групи хінолонів. Фторхінолони. Моксифлоксацин. 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 залишок C8-метокси сприяє покращанню активності та послаблює селекцію резистентних мутантів грампозитивних бактерій порівняно з залишком C8-H. Наявність великого дициклоамінового залишку в положенні C-7 запобігає активному відтоку, пов'язаному з генами *poaA* або *rmgA*, які виявлено у деяких грампозитивних бактерій.

Моксифлоксацин має залежну від концентрації бактерицидну активність. Мінімальні бактерицидні концентрації (МБК), як правило, відповідають мінімальним інгібуючим концентраціям (МІК).

Вплив на кишкову флору у людини

У двох дослідженнях з 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*. Спостерігалось підвищення кількості *Bacteroides fragilis*. Кількість вказаних вище мікроорганізмів поверталася у межі норми упродовж 2 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 у 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

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

Таблиця 1.

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

<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л ³ 25 мм	> 0,5 мг/л < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 мг/л ³ 23 мм	> 0,5 мг/л < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л ³ 20 мм	> 1 мг/л < 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, у 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 В); *Streptococcus milleri* group* (*S. anginosus*, *S. constellatus* та *S. intermedius*); *Streptococcus pneumoniae**; *Streptococcus pyogenes** (група А); *Streptococcus viridans* група (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*).

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Acinetobacter baumannii; *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, які можуть набувати резистентність

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 або більше країн.

Фармакокінетика.

Всмоктування та біодоступність

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

У разі застосування одноразових доз 50-800 мг та добових доз 600 мг протягом 10 діб фармакокінетика є лінійною. Рівноважний стан досягається протягом 3 днів.

Після одноразового прийому 400 мг максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) 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. У рівноважному стані експозиція у межах інтервалу дозування майже на 30 % вища, ніж після застосування першої дози.

Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється в екстраваскулярному просторі, після застосування дози 400 мг AUC становить 35 мкг/л. Об'єм розподілу у рівноважному стані становить 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.

Пікова 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 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 метаболітів: сульфосполук (M1) і глюкуронідів (M2). M1 та M2 є мікробіологічно неактивними. Під час досліджень *in vitro* та клінічних досліджень фази I не спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформації фази I з участю ферментів системи цитохрому P450. Ознаки окислювального метаболізму відсутні.

Виведення з організму

Період напіввиведення препарату 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 (близько 19 % - лікарський засіб у незміненому вигляді, близько 2,5 % - M1 та близько 14 % - M2) та калом (близько 25 % - лікарський засіб у незміненому вигляді, близько 36 % - M1 та відсутність виведення у вигляді M2) загалом становило близько 96 %. Супутнє застосування ранітидину та пробенециду не змінює нирковий кліренс препарату.

Фармакокінетика у різних груп пацієнтів.

Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькою масою тіла

У здорових добровольців з 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 з кліренсом креатиніну > 20 мл/хв/1,73 м²). Оскільки функція нирок знижується, концентрація метаболіту М2 (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 з участю пацієнтів з печінковою недостатністю (класи А-С за класифікацією Чайлда-П'ю), неможливо визначити, чи є різниця порівняно зі здоровими добровольцями. Порушення функції печінки було пов'язане з більшою дією М1 у плазмі крові, тоді як дія початкової 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 препарату 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 початкового лікування нижченаведених інфекцій, є недоцільним або коли вказане лікування було неефективним.

- Гострий бактеріальний синусит (діагностований з високим ступенем вірогідності).
- Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт (діагностований з високим ступенем вірогідності).
- Негоспітальна пневмонія, за винятком негоспітальної пневмонії з тяжким перебігом.
- Запальні захворювання органів малого таза легкого та середнього ступеня (включаючи інфекційне ураження верхнього відділу статеві системи у жінок, у тому числі сальпінгіт та ендометрит), не асоційованих з тубооваріальним абсцесом або абсцесами органів малого таза. Моксифлоксацин у формі таблеток не рекомендується для застосування як монотерапія при запальних захворюваннях органів малого таза помірного та середнього ступеня, але його можна застосовувати в комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад цефалоспоринами) через зростаючу резистентність моксифлоксацину до *Neisseria gonorrhoeae* (за винятком моксифлоксацинрезистентних штамів *N. gonorrhoeae*) (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування»).

Моксифлоксацин у формі таблеток можна застосовувати для закінчення курсу лікування, в якому стартова терапія парентеральною формою препарату моксифлоксацина була ефективною і призначена за такими показаннями:

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

Моксифлоксацин у формі таблеток не рекомендується для стартового лікування будь-яких

інфекцій шкіри та підшкірних структур або 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»).
- Наявність в анамнезі захворювань сухожиль, пов'язаних з лікуванням хінолонами.

У ході доклінічних і клінічних досліджень після застосування моксифлоксацину спостерігалися зміни в електрофізіології серця у вигляді подовження інтервалу QT. Тому з міркувань безпеки препарат 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.

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

Через обмеженість клінічних даних застосування препарату також протипоказано пацієнтам з порушенням 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 можуть спричинити подовження інтервалу QT. Вказана взаємодія збільшує ризик розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію (*torsade de pointes*). З цієї причини застосування моксифлоксацину в комбінації з будь-яким із нижчезазначених лікарських засобів протипоказане (див. також розділ «Протипоказання»):

- 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, 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 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 близько 6 годин.

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

Після багаторазового застосування моксифлоксацину у здорових добровольців спостерігалось збільшення C_{max} дигоксину приблизно на 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.

Під час досліджень з участю добровольців, хворих на діабет, одночасне застосування перорально моксифлоксацину та глібенкламід у призводило до зниження концентрації глібенкламід на піковому рівні приблизно на 21 %. Комбінація глібенкламід 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 чисельні 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 міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). 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

P450 у людини підтвердили вищезазначене. З огляду на зазначені результати, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому P450 є маловірогідною.

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

Особливості застосування.

Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолону або препаратів, що містять фторхінолон (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів моксифлоксацином слід розпочинати лише у разі відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки користі/ризиків (див. розділ «Протипоказання»).

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

Пролонговані, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони незалежно від віку, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (протягом місяців або років) інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні, іноді множинні системи організму (опорно-рухову, нервову, психічну та органів чуття) та наявні фактори ризику. Слід негайно припинити лікування моксифлоксацином при перших ознаках або симптомах будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам слід порадити звернутися за консультацією до лікаря.

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

При застосуванні моксифлоксацину в деяких пацієнтів можливе збільшення інтервалу QT на електрокардіограмі. Аналіз результатів ЕКГ показав, що подовження інтервалу QT_c при застосуванні моксифлоксацину становило 6 мс ± 26 мс (1,4 % порівняно з початковим рівнем). Оскільки у жінок порівняно з чоловіками відзначається довший інтервал QT, вони можуть бути більш чутливими до препаратів, які подовжують інтервал QT. Пацієнти літнього віку також можуть бути більш сприйнятливими до асоційованих з препаратом ефектів щодо інтервалу QT.

Пацієнтам, які приймають моксифлоксацин, слід з обережністю застосовувати препарати, що можуть призвести до зниження рівнів 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 підвищує ризик розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію (*torsade de pointes*), і зупинки серця (див. розділ «Протипоказання»). Ступінь подовження інтервалу QT може підвищуватись зі збільшенням концентрації препарату. Тому не слід

перевищувати рекомендовану дозу.

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

Підвищена чутливість/алергічні реакції

Повідомляли про випадки розвитку гіперчутливості та алергічних реакцій після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. Анафілактичні реакції можуть набувати форми небезпечного для життя анафілактичного шоку, навіть після першого застосування препарату. У випадках клінічного прояву тяжких реакцій гіперчутливості необхідно припинити прийом моксифлоксацину та розпочати відповідну терапію (наприклад протишокову).

Тяжкі порушення функції печінки

При застосуванні моксифлоксацину повідомляли 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 тим, як продовжувати лікування.

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

Тяжкі бульозні шкірні реакції

Повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN: також відомий як синдром Лайелла), синдром Стівенса Джонсона (SJS) і гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), який може бути загрозливим для життя або летальним (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення пацієнтам моксифлоксацину слід повідомити про ознаки і симптоми тяжких шкірних реакцій та уважно слідкувати за цим. Якщо виникають відповідні ознаки і симптоми, слід негайно припинити приймати моксифлоксацин і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулись серйозні реакції, такі як SJS, TEN або AGEP на фоні застосування моксифлоксацину, слід припинити лікування моксифлоксацином.

Пацієнти, схильні до розвитку судом

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

Периферична невропатія

У пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи моксифлоксацин, спостерігалися

випадки сенсорної або сенсорно-моторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які приймають моксифлоксацин, рекомендується повідомити лікаря про розвиток таких симптомів невропатії як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, для попередження розвитку 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 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, та 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, повідомляли про виникнення антибіотикасоційованої діареї (ААД) та антибіотикасоційованого коліту (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт і діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, які за ступенем тяжкості варіюють від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Тому важливо зважати на можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину спостерігається тяжка діарея. Якщо підозрюється чи підтверджується ААД або ААК, лікування протимікробними засобами, включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. Крім цього, необхідно вжити належних санітарно-епідемічних заходів з метою зменшення ризику передачі інфекції. Препарати, що пригнічують перистальтику, протипоказані пацієнтам, у яких спостерігається серйозна діарея.

Пацієнти з тяжкою міастенією

Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс у зв'язку з можливістю загострення симптомів.

Запалення сухожиль, розрив сухожиль

Запалення сухожилля і розрив сухожилля (особливо, але не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двобічне, можливе вже через 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами, включаючи моксифлоксацин, навіть протягом 48 годин після початку лікування і, як повідомляли, відбувається навіть до декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантацією солідних органів та у тих, хто лікувався одночасно з кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших симптомах тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування

моксифлоксацином слід припинити і розглядати альтернативне лікування. Уражену(и) кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо виникають симптоми тендінопатії.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Слід з обережністю застосовувати моксифлоксацин пацієнтам літнього віку з розладами функцій нирок, якщо вони не спроможні підтримувати належний обсяг рідини в організмі, оскільки зневоднення підвищує ризик виникнення ниркової недостатності.

Порушення з боку органів зору

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

Дисглікемія

Як і при застосуванні всіх фторхінолонів, при застосуванні моксифлоксацину спостерігалися відхилення від норми показників глюкози в крові, включаючи гіпоглікемію та гіперглікемію. Серед пацієнтів, які застосовували моксифлоксацин, дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку, хворих на діабет, які отримували супутню терапію пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами (наприклад сульфонілсечовина) або інсуліном. Для пацієнтів з діабетом рекомендоване ретельне спостереження рівнів глюкози в крові (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомляли про випадки гіпоглікемічної коми.

Профілактика реакцій фотосенсибілізації

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

Пацієнти, які страждають на дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

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

Пацієнти з рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози та галактози

Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози та галактози не слід приймати цей препарат. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Пацієнти з запальними захворюваннями 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 моксифлоксацином у формі таблеток, вкритих оболонкою, по 400 мг не рекомендується.

Запальне захворювання органів малого таза може бути спричинено 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.

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 спричинити хибнонегативні результати.

Пацієнти з інфекціями, спричиненими метицилінорезистентним золотистим стафілококом (MRSC)

Моксифлоксацин не рекомендується для лікування інфекцій, спричинених метицилінорезистентним золотистим стафілококом (MRSC). У випадку підозрюваної або підтвердженої інфекції, спричиненої MRSC, необхідно розпочати лікування відповідним антибактеріальним засобом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

Епідеміологічні дослідження повідомляють 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»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапану, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, 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/недостатності 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 появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

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

Діти

Моксифлоксацин спричиняє ураження хрящів у молодих тварин, тому застосування препарату дітям (віком до 18 років) протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування моксифлоксацину у період вагітності не встановлена. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність. 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 у хрящі суглобів молодих тварин. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може проникати у грудне молоко. Немає даних щодо застосування препарату жінками, які годують груддю. Унаслідок цього у період годування груддю застосування моксифлоксацину протипоказано (див. розділ «Протипоказання »).

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили впливу 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 центральної нервової системи (наприклад запаморочення, гостра тимчасова втрата зору або гостра короткотривала втрата 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 часу вживання їжі.

Тривалість терапії

Тривалість терапії Моксифлоксацину у формі таблеток залежить від типу інфекцій і становить:

- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт – 5-10 днів;
- негоспітальна пневмонія – 10 днів;
- гострий бактеріальний синусит – 7 днів;
- запальні захворювання органів малого таза легкого та середнього ступеня – 14 днів.

За даними клінічних досліджень тривалість лікування моксифлоксацином у формі таблеток становила до 14 днів.

Ступінчаста (внутрішньовенна пероральна) терапія

Під час клінічних 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 моксифлоксацином у формі розчину і таблеток 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 з порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна (див. також розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

Для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (у тому числі

при кліренсі креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м²), 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 жодні специфічні заходи не потрібні. У разі передозування слід орієнтуватися на клінічну картину і проводити симптоматичну підтримувальну 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 наведені побічні реакції, отримані на підставі всіх клінічних досліджень із застосуванням моксифлоксацину 400 мг (пероральна та ступінчаста терапія), та їх частота. Побічні реакції, наведені у колонці «часті», спостерігалися з частотою менше 3 %, за винятком нудоти та діареї.

У кожній групі небажані явища визначені у порядку зменшення їх тяжкості. Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$) та частота невідома (не можна оцінити з огляду на наявні дані).

Таблиця 3.

Класи систем органів (MedDRA)	Побічні реакції	Частота
Інфекційні ускладнення	Суперінфекція, що виникла внаслідок бактеріальної або грибової резистентності, наприклад оральний або вагінальний кандидоз	Часто
З боку крові та лімфатичної системи	Анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу/збільшення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) Підвищення рівня протромбіну/зменшення МНВ, агранулоцитоз), панцитопенія	Нечасто Дуже рідко

З боку імунної системи	Алергічні реакції (див. розділ «Особливості застосування») Анафілаксія, включаючи рідкісні випадки шоку (що загрожує життю), алергічний набряк/ ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»)	Нечасто Рідко
З боку ендокринної системи	Синдром неадекватної секреції діуретичного гормону (SIADH)	Рідко
З боку обміну речовин та харчування	Гіперліпідемія Гіперглікемія, гіперурикемія Гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома	Нечасто Рідко Дуже рідко
Порушення психіки*	Реакції тривожності, підвищення психомоторної активності/збудження Лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірій Деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)	Нечасто Рідко Дуже рідко
З боку нервової системи*	Головний біль, запаморочення Парестезії/дизестезії, 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 <i>grand mal</i> напади) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія. Гіперестезія	Часто Нечасто Поодинокі Дуже рідко
З боку органів зору*	Порушення зору, включаючи диплопію та нечіткість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділ «Особливості застосування») Фотофобія Транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділи «Особливості застосування» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»), увеїт та білатеральна гостра трансліюмінація райдужки	Нечасто Рідко Дуже рідко
З боку органа слуху та лабіринтні порушення*	Дзвін у вухах, порушення слуху включаючи глухоту (зазвичай оборотну).	Рідко

З боку серця**	Подовження QT-інтервалу у пацієнтів із гіпокаліємією (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання») Подовження QT-інтервалу (див. розділ «Особливості застосування»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія. Шлуночкові тахіаритмії, непритомність (тобто гостра та короткочасна втрата свідомості) Неспецифічні аритмії, «піруетна» шлуночкова тахікардія (<i>torsade de pointes</i>), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»)	Часто Нечасто Рідко Дуже рідко
З боку судин**	Вазодилатація Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія Васкуліт	Нечасто Рідко Дуже рідко
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Задишка (включаючи астматичний стан)	Нечасто
З боку травного тракту	Нудота, блювання, біль у животі, діарея Зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастрит, підвищення рівня амілази. Дисфагія, стоматит, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями) (див. розділ «Особливості застосування»)	Часто Нечасто Рідко
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	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) (див. розділ «Особливості застосування»)	Часто Нечасті Рідко Рідкісні
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) (див. розділ «Особливості застосування») Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP)	Нечасто Дуже рідко Частота невідома
З боку скелетно-мязової та сполучної тканини*	Артралгія, міалгія Тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), посмикування м'язів, судоми м'язів, м'язова слабкість Розрив сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), артрити, ригідність м'язів, загострення симптомів <i>myasthenia gravis</i> (див. розділ «Особливості застосування») Рабдоміоліз	Нечасто Рідко Дуже рідко Частота невідома

З боку нирок та сечовивідних шляхів	Дегідратація Порушення функції нирок (включаючи збільшення азоту сечовини та креатиніну плазми крові), ниркова недостатність	Нечасто Рідко
Загальні розлади*	Загальна слабкість (в основному астенія або втомлюваність), відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болючість у проекції малого таза), гіпергідроз Набряк	Нечасті Рідко

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, рабдоміоліз, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).

* Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років) інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що впливають на декілька, іноді множинних, систем органів (включаючи реакції, такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресією, втому, порушенням пам'яті, порушеннями сну і порушеннями слуху, зору, смаку та запаху), були зафіксовані у зв'язку з застосуванням хінолонів та фторхінолонів у деяких випадках, незалежно від раніше існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

**** 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»).**

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю та ризиками застосування лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 або по 7, або по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.