

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Тімоксі

(Тумоху®)

Склад:

діюча речовина: моксифлоксацин;

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

допоміжні речовини:

ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна, частково прежелатинізований крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію лаурилсульфат, натрію стеарилфумарат;

оболонка: opadry II orange [спирт полівініловий; титану діоксид (E 171); поліетиленгліколь; тальк; барвник жовтий захід (E 110)].

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: довгасті двоопуклі таблетки, вкриті плівкою оболонкою, світло-помаранчевого кольору з рискою з одного боку. Риска не призначена для розділення навпіл.

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 топоізомерази II (ДНК-гіраза та топоізомераза IV), необхідних для реплікації, транскрипції та відновлення бактеріальної ДНК. Вважається, що С8-метокси залишок сприяє покращенню активності та послаблює селекцію резистентних мутантів грампозитивних бактерій порівняно з С8-Н залишком. Наявність великого дициклоамінового залишку у 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) зазвичай відповідають мінімальним інгібуючим концентраціям (МІК).

Вплив на кишкову флору у людини

Відзначалися наступні зміни у кишковій флорі добровольців після перорального застосування моксифлоксацину: *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 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 у 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 (01.01.2012)

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, групи A, B, C, G</i>	≤ 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 набуті 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 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 продукують бета-лактамази розширеного спектра дії (ESBL), зазвичай резистентні до фторхінолонів.

Показник резистентності > 50 % в одній чи більше країн.

Дані з безпеки

Вплив на кровотворну систему (незначне зниження кількості еритроцитів та тромбоцитів) спостерігався у щурів та мавп. Як і при застосуванні інших хінолонів, гепатотоксичність (підвищення рівня ферментів печінки та вакуольна деградація) відзначалася у щурів, мавп та собак. У мавп фіксували випадки нейротоксичності (ураження ЦНС – судоми). Вказані ефекти спостерігалися тільки після прийому високих доз моксифлоксацину або після довготривалого застосування препарату.

Моксифлоксацин, як і інші хінолони, показав генотоксичність під час тестів *in vitro* з бактеріями або клітинами ссавців. Оскільки вказаний ефект пояснюється взаємодією з бактеріальною гіразою та в разі вищої концентрації – взаємодією з топоізомеразою II у клітинах ссавців, можна припустити наявність порогової концентрації для генотоксичності. Під час тестів *in vivo* не було виявлено ознак генотоксичності, незважаючи на застосування високих доз моксифлоксацину. Таким чином, препарат показав достатній потенціал безпеки при застосуванні терапевтичної дози для людини. Моксифлоксацин не показав канцерогенного ефекту під час дослідження, яке проводили на щурах.

Багато хінолонів є фотореактивними і можуть провокувати реакції фототоксичності, виявляти фотомутагенний та фотоканцерогенний ефекти. При цьому є дані щодо відсутності фототоксичних та фотогенотоксичних властивостей у моксифлоксацину при його тестуванні в рамках комплексної програми під час досліджень *in vitro* та *in vivo*. У таких самих умовах хінолони демонстрували вказані ефекти.

У високих концентраціях моксифлоксацин діє як інгібітор швидкого компонента кардіального повільного компонента розправляючого калієвого току та, отже, може призвести до подовження інтервалу QT. Токсикологічні дослідження, які проводили на собаках та під час яких препарат застосовували перорально в дозах ≥ 90 мг/кг, що забезпечувало концентрацію ≥ 16 мг/л, виявили подовження інтервалу QT без аритмій. Оборотною нелетальною шлуночковою аритмією спостерігали тільки після внутрішньовенного введення високої кумулятивної дози, яка більше ніж у 50 разів перевищувала дозу, передбачену для людини (> 300 мг/кг), що забезпечувало концентрацію у плазмі крові ≥ 200 мг/л (що більше ніж у 40 разів перевищувало терапевтичний рівень).

Відомо, що хінолони спричиняють ураження хрящів великих діартродіальних суглобів у молодих тварин. Найнижча пероральна доза моксифлоксацину, яка призводить до артротоксичного ефекту у молодих собак, у чотири рази перевищувала максимальну рекомендовану терапевтичну дозу

400 мг (передбачену для 50 кг маси тіла), розраховану на підставі співвідношення доза/маса тіла (мг/кг), із концентрацією у плазмі крові у два або три рази вищою за концентрацію, передбачену в разі застосування максимальної терапевтичної дози.

Тести на токсичність, які проводили на щурах та мавпах (повторне введення протягом періоду до 6 місяців), не виявили ознак ризику для органів зору. Під час досліджень на собаках застосування тільки високих доз перорально (≥ 60 мг/кг) призводило до концентрації у плазмі крові ≥ 20 мг/л, що спричиняло зміни електроретинограми та в окремих випадках призводило до атрофії сітківки.

При вивченні впливу моксифлоксацину на репродуктивну функцію тварин доведено, що моксифлоксацин проникає крізь плаценту. Досліди, що проводили на щурах (при застосуванні моксифлоксацину перорально і внутрішньовенно) і мавпах (при застосуванні моксифлоксацину перорально), не виявили тератогенної дії моксифлоксацину і його впливу на фертильність. При внутрішньовенному застосуванні моксифлоксацину у дозі 20 мг/кг у кролів відзначалась мальформація скелета. Виявлено збільшення кількості викиднів у мавп і кролів при застосуванні моксифлоксацину у терапевтичній дозі. У щурів відзначалося зменшення маси плода, частішання випадків викиднів, невелике збільшення тривалості періоду вагітності і збільшення спонтанної активності потомства при застосуванні моксифлоксацину, дозування якого у 63 рази перевищувало рекомендоване.

Фармакокінетика.

Всмоктування та біодоступність

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

У діапазоні доз від 50 до 800 мг при одноразовому прийомі та у дозі 600 мг на добу протягом

10 діб фармакокінетика є лінійною. 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 у 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 становить майже на 30 % вище 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 в 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 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 спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформацію фази I з участю ферментів системи цитохрому P450. Ознак окиснювального метаболізму немає.

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 із низькою масою тіла (зокрема, у жінок) та у здорових добровольців літнього віку спостерігали вищу концентрацію препарату у 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 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 з участю пацієнтів із 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 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 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 помірного та середнього ступеня (включаючи інфекційне ураження верхнього відділу статеві системи у жінок, у тому числі сальпінгіт та ендометрит), не асоційовані з тубооваріальним абсцесом або абсцесами органів малого таза. Препарат Тімоксі 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»).

Препарат Тімоксі 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 структур.

Препарат Тімоксі не рекомендується для стартового лікування будь-яких інфекцій шкіри та підшкірних структур або у разі тяжкого перебігу негоспітальних пневмоній.

Слід звернути увагу на офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до моксифлоксацину або до інших хінолонів чи будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Дитячий вік до 18 років.
- Період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Пацієнти із захворюваннями сухожилів, пов'язаними з лікуванням хінолонами, в анамнезі.

У ході доклінічних досліджень 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 набутих 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»).

У зв'язку з обмеженими клінічними даними застосування препарату також протипоказано пацієнтам з порушенням функції печінки (клас С 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 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 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.

Інтервал між прийомом препаратів, які містять двовалентні або тривалентні катіони (таких як антациди, що містять магній чи 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 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.

Під час досліджень з участю добровольців, хворих на 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 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 МНВ. Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта.

Лікарські засоби, 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.

Абсорбція моксифлоксацину не залежить від вживання їжі (включаючи молочні продукти), зважаючи на що, моксифлоксацин можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції у минулому при застосуванні хінолону або продуктів, 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.

Моксифлоксацин слід негайно припинити при перших ознаках або симптомах будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам слід порадити звернутися за консультацією до лікаря.

-

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 QTc при застосуванні моксифлоксацину становило 6 мс

± 26 мс - 1,4 % порівняно з початковим 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 із препаратом ефектів 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 із тривалими 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 підвищуватися 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 шоку навіть після першого застосування препарату. У випадках клінічного прояву тяжких реакцій гіперчутливості необхідно припинити застосування моксифлоксацину та розпочати відповідну терапію (наприклад протишокову).

Тяжкі порушення печінки

При застосуванні моксифлоксацину повідомляли про випадки фульмінантного гепатиту, що може призводити до розвитку печінкової недостатності (включаючи летальні випадки) (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 дослідження функції печінки.

Важкі шкірні побічні реакції

Повідомляли про важкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лаелла), синдром Стівенса – Джонсона (ССД), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГТЕП) та індуковану лікарськими засобами еозинofilію із системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або бути летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми виражених шкірних реакцій та ретельно їх контролювати. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, моксифлоксацин слід негайно припинити, а також слід розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулась така серйозна реакція, як ССД, ТЕН, ГТЕП або DRESS, при застосуванні моксифлоксацину, лікування моксифлоксацином для цього пацієнта ні в якому разі не повинно поновлюватись.

Пацієнти, схильні до розвитку судом

Відомо, що хінолони можуть спричиняти судом. Слід з обережністю призначати їх пацієнтам, які мають порушення з боку ЦНС або інші фактори ризику, що можуть провокувати виникнення судом або знижувати судомний поріг. При появі судом необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів.

Периферична невропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони і фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які застосовують моксифлоксацин, рекомендується повідомляти лікаря у разі розвитку в них таких симптомів нейропатії як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування для попередження розвитку потенційно незворотних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку психіки

Психічні реакції можуть виникати навіть після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. У рідкісних випадках депресія або психічні реакції прогресували до розвитку суїцидальних думок і таких проявів самоагресії як спроби самогубства (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта розвиваються такі реакції, лікування моксифлоксацином слід припинити та вжити відповідні заходи. Необхідно дотримуватися обережності, призначаючи моксифлоксацин пацієнтам, які хворіли у минулому або хворі на даний момент на психічні захворювання.

Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт

Випадки діареї, асоційованої із застосуванням антибіотиків (ААД), та коліту, асоційованого із застосуванням антибіотиків (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт та діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, спостерігалися у зв'язку із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, в тому числі моксифлоксацину. Ступінь прояву цих явищ може коливатися від діареї легкого ступеня до коліту з летальними наслідками. Тому важливо враховувати ймовірність такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину розвивається тяжка діарея. При підозрюваній або підтвердженій ААД або ААК лікування із застосуванням протимікробних засобів, включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. Крім цього, необхідно вжити відповідних заходів, спрямованих на контроль інфекції, з метою зниження ризику її передачі. Пацієнтам, у яких розвивається тяжка діарея, протипоказані препарати, які пригнічують

перистальтику.

Пацієнти, хворі на тяжку міастенію

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

Запалення сухожилля, розрив сухожилля

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 порушеннями функції нирок, пацієнтів з трансплантацією солідних органів та у тих, хто лікувався одночасно з кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування моксифлоксацином слід припинити і розглядати альтернативне лікування. Уражену(і) кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо виникають ознаки тендинопатії.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам літнього віку, які мають розлади з боку нирок, слід з обережністю призначати моксифлоксацин, якщо вони не спроможні підтримувати належний обсяг рідини в організмі, оскільки зневоднення збільшує 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», «Побічні реакції»).

Дисглікемія

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

-

-

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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти, які страждають на дефіцит глюкози-6-фосфат-дегідрогенази

Пацієнти з недостатністю активності глюкози-6-фосфат-дегідрогенази, а також пацієнти, у яких ця патологія є в родинному анамнезі, схильні до розвитку гемолітичних реакцій під час лікування хінолонами. Таким чином, моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю цій категорії пацієнтів.

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 Тімоксі 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.

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 хибнонегативних результатів у зразках від пацієнтів, які на даний момент приймають моксифлоксацин.

Пацієнти з інфекціями, спричиненими метицилін-резистентним золотистим стафілококом (MRSA)

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

Діти

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

Аневризма та дисекція аорти і регургітація/недостатність серцевого клапана серця

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти,

особливо у пацієнтів літнього віку, і регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомляли 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 клапана, 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 артеріт Такаюсу або гігантоклітинний артеріт, 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 чи нижніх кінцівок.

Препарат містить барвник жовтий захід (E 110), який може спричиняти алергічні 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»).

Період 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 потрапляти у грудне молоко. Немає даних щодо застосування препарату жінкам, які годують груддю. Унаслідок цього у період годування груддю

застосування моксифлоксацину протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили впливу на фертильність (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 призводити до погіршення здатності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами через виникнення реакцій з боку ЦНС (наприклад, запаморочення, гостра тимчасова втрата зору, див. розділ «Побічні реакції») 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.

Дозування (дорослі)

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

Порушення функції нирок/печінки

Для пацієнтів із нирковою недостатністю помірного та середнього ступеня тяжкості, а також для пацієнтів, які перебувають на безперервному гемодіалізі та довготривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна (див. також розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку/пацієнти з низькою масою тіла

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

Спосіб застосування

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

Тривалість терапії

Тривалість терапії препаратом Тімокси 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 помірного та середнього ступеня – 14 днів.

За даними клінічних досліджень тривалість лікування моксифлоксацином (таблетки) становила до 14 днів.

Ступінчаста терапія (внутрішньовенне введення з наступним переходом на пероральний прийом)

Під час клінічних досліджень послідовної 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 для інфузій моксифлоксацин 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.

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 жодних специфічних заходів не рекомендують вживати. 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, які отримані з клінічних досліджень та післяреєстраційних повідомлень 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 небажані явища визначені у порядку зменшення їх тяжкості. Частота визначена таким чином: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$,

$< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома.

Таблиця 3

Класи систем органів (MedDRA)	Часто	Нечасто	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
Інфекційні ускладнення	Суперінфекція, що виникла внаслідок бактеріальної чи грибової резистентності, наприклад оральний чи вагінальний кандидоз				
З боку кровоносної та лімфатичної систем		Анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу/збільшення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення)		Підвищення рівня протромбіну/ зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія	
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»))		
Порушення метаболізму та харчування		Гіперліпідемія	Гіперглікемія, гіперурикемія	Гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома	
Психічні розлади*		Реакції стривоженості, 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, делірії	Деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»))	

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	
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 роботі з іншими механізмами»)), увеїт та білатеральна гостра трансліюмінація райдужки (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату*			Дзвін у вухах, порушення слуху включаючи глухоту (зазвичай оборотну)		
З боку ендокринної системи				Синдром неадекватної секреції діуретичного гормону (SIADH)	
З боку серця**	Подовження QT-інтервалу у хворих 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> (див. розділ «Особливості застосування»)), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку судинної системи**		Вазодилатація	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	Васкуліт	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Задишка (включаючи астматичний стан)			

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 застосуван-ням антибіотика коліт (включаючи псевдомем-бранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями (див. розділ «Особливості застосуван-ня»))		
Гепато-біліарні порушення	Підвищення рівня трансаміназ	Порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ (лактатде-гідрогенази)), підвищення рівня білірубину, підвищення ГГТП (гамма-глутаміл-транспептида-зи), підвищення у крові рівня лужної фосфатази	Жовтяниця, гепатит (переважно холестатич-ний)	Фульмінант-ний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у т.ч. з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосуван-ня»))	
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 застосуван-ня»))	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), індукована лікарськими засобами еозинofilія із системними симптомами (DRESS) (див. розділ «Особливості застосування»), фіксований медикаментозний висип, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку опорно-рухової системи*		Артралгія, міалгія	Тендиніт (див. розділ «Особливості застосуван-ня»), посмикуван-ня м'язів, судоми м'язів, м'язова слабкість	Розрив сухожиль (див. розділ «Особливості застосуван-ня»), артрити, ригідність м'язів, загострення симптомів myasthenia gravis (див. розділ «Особливості застосуван-ня»)	Рабдоміоліз
З боку нирок та сечовидільно-го тракту		Дегідратація	Порушення функції нирок (включаючи збільшення азоту сечовини та креатиніну плазми крові), ниркова недостатність		
Загальні розлади*		Загальна слабкість (в основному астенія або втомленість), відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болючість у проекції малого таза), гіпергідроз	Набряк		

* Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років) інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають кілька, іноді множинних, класів систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції як тендиніт, розрив

сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, у деяких випадках повідомляли про невротії, пов'язані з парестезією, депресією, втому, порушенням пам'яті, порушеннями сну і порушенням слуху, зору, смаку та запаху), які пов'язані із застосуванням хінолонів та фторхінолонів, незалежно від раніше існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»), а також тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгія та порушення концентрації уваги як потенційні аспекти тривалих та інвалідизуючих побічних реакцій, індукованих фторхінолонами.

****** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомляли про випадки анеризми 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.

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: <http://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Даний препарат не вимагає особливого температурного режиму зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у блістерах з фольги алюмінієвої.

По 5 або 7 таблеток у блістері. По 1 блістеру (по 5 таблеток) або по 1 блістеру (по 7 таблеток) у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є.

ALKALOID AD Skopje.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія.

Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia.