ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОКСЕТЕРО

(МОХЕТЕRO)

Склад:

діюча речовина: moxifloxacin;

1 таблетка містить моксифлоксацину гідрохлориду еквівалентно моксифлоксацину 400 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, магнію стеарат, Opadry Pink 03B34285 (гіпромелоза (Е 464), макрогол, титану діоксид (Е 171), оксид заліза червоний (Е 172), оксид заліза жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору, капсулоподібної форми, двоопуклі, з написом «80» з одного боку та «I» – з іншого.

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 щодо бактерій, стійких до β-лактамних та макролідних препаратів.

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

Вважають, що С8-метокси залишок сприяє покращенню активності та зниженню селекції

резистентних мутантів грампозитивних бактерій порівняно із залишком С8-Н. Наявність великого дициклоамінового залишку в положенні С-7 запобігає активному відтоку, пов'язаному з генами norA або pmrA, які виявлено у деяких грампозитивних бактерій.

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

Вплив на кишкову флору у людей

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

Резистентність

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

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

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

Контрольні точки

Таблиця 1

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

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
	[3] 24 мм	< 21 мм
S. pneumoniae	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
	[3] 22 мм	< 22 мм
Streptococcus, групи *A, B, C, G*	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
	[3] 18 мм	< 15 мм
H. influenzae	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
	[3] 25 мм	< 25 мм
M. catarrhalis	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
	[3] 23 мм	< 23 мм

Enterobacteriaceae	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
	[3] 20 мм	< 17 мм
Контрольні точки, не пов’язані з видом*	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

* Контрольні точки, не пов’язані з видом, були визначені головним чином на підставі даних фармакокінетики/фармакодинаміки та не залежать від поширення МІК специфічних видів. Ці дані використовують тільки щодо видів, яким не надавали контрольні точки 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 B)

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

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (група A)

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

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Acinetobacter baumanii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Анаеробні мікроорганізми

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Інші мікроорганізми

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Види з можливою набутою резистентністю

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (метицилінрезистентний)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Enterobacter cloacae**

Escherichia coli#*

Klebsiella pneumoniae#*

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

Анаеробні мікроорганізми

*Bacteroides fragilis**

*Peptostreptococcus spp.**

Резистентні види

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Pseudomonas aeruginosa

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

Штами, які виробляють ESBL, є зазвичай резистентними до фторхінолонів.

Показник резистентності > 50 % в одній чи більше країн.

Фармакокінетика.

Всмоктування та біодоступність

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

У діапазоні доз 50–800 мг при одноразовому прийомі та у дозах по 600 мг на добу протягом 10 діб фармакокінетика є лінійною. Рівноважний стан досягається протягом трьох днів. Після прийому пероральної дози 400 мг максимальна концентрація у 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.

Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється в екстраваскулярному просторі, після застосування дози 400 мг площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) становить 35 мкг/л. Об’єм розподілу в рівноважному стані дорівнює 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.

Таблиця 2

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

Тканина	Концентрація	Місцевий рівень – рівень у плазмі крові
Плазма	3,1 мг/л	–
Слина	3,6 мг/л	0,75 – 1,3
Вміст пухиря	1,6[1] мг/л	1,7[1]
Слизова оболонка бронхів	5,4 мг/кг	1,7 – 2,1
Альвеолярні макрофаги	56,7 мг/кг	18,6 – 70,0
Рідина епітеліальної вистілки	20,7 мг/л	5 – 7
Гайморова порожнина	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 глюкоронідів (M2). M1 та M2 є метаболітами, релевантними для людини, обидва вони є мікробіологічно неактивними. Під час досліджень *in vitro* та клінічних досліджень фази I не спостерігалося метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформації фази I за участю ферментів системи цитохрому P450. Ознак 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 (приблизно 19 % – лікарський засіб у незміненому вигляді, приблизно 2,5 % – M1 та приблизно 14 % – M2) та калом (приблизно 25 % – лікарський засіб у незміненому вигляді, приблизно 36 % – M1 та відсутність виведення у вигляді M2) загалом становило приблизно 96 %. Супутнє введення 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 в плазмі крові.

Ниркова недостатність

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

Порушення функції печінки

На підставі даних досліджень фармакокінетики, які проводили за участю пацієнтів із печінковою недостатністю (клас A - C за класифікацією Чайлда-П’ю), неможливо визначити, чи

є різниця порівняно зі здоровими добровольцями. Порушення функції печінки було пов’язане з більшою дією М1 у плазмі крові, тоді як дія вихідної лікарської речовини була порівнянною з дією у здорових добровольців. Достатнього досвіду клінічного застосування моксифлоксацину для лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

За наступними показаннями моксифлоксацин слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендуються для лікування таких інфекцій:

· Гострий бактеріальний синусит (діагностований з високим ступенем вірогідності).

· Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включно з бронхітом (діагностоване з високим ступенем вірогідності).

За наступними показаннями моксифлоксацин слід призначати тільки тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендуються для початкового лікування нижченаведених інфекцій, є недоцільним, або коли вказане лікування було неефективним:

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

· Запальні захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня тяжкості (включаючи інфекційне ураження верхнього відділу статевої системи у жінок, у тому числі сальпінгіт та ендометрит), не асоційовані з тубооваріальним абсцесом чи абсцесами органів малого таза. Таблетована форма препарату Моксетеро не рекомендується для застосування як монотерапія при запальних захворюваннях органів малого таза помірного та середнього ступеня тяжкості, але може застосовуватися у комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад, із цефалоспоринами) через зростаючу резистентність моксифлоксацину до *Neisseria gonorrhoeae* (за винятком моксифлоксацинрезистентних штамів *N. gonorrhoeae*).

Таблетовану форму препарату Моксетеро 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.

Таблетована форма препарату Моксетеро не рекомендується для стартового лікування будь-яких інфекцій шкіри та підшкірних структур або у разі тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії.

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

Протипоказання.

– Відома гіперчутливість до моксифлоксацину або до інших хінолонів чи до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

– Вік пацієнта до 18 років.

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

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

У процесі досліджень після застосування моксифлоксацину спостерігалися зміни в електрофізіології серця у вигляді подовження інтервалу QT. Тому з міркувань безпеки препарат протипоказаний пацієнтам із:

- 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;

- симптоматична аритмія 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 із порушеннями функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда-П’ю) та пацієнтам із 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 шлуночкової аритмії, 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.

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

При одночасному застосуванні активованого вугілля і моксифлоксацину перорально в дозі 400 мг системна біодоступність препарату знижується 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 спостерігалося збільшення C_{max} дигоксину приблизно на 30 % у рівноважному стані без впливу на AUC. Отже, потреби у застережних заходах при супутньому прийомі дигоксину немає.

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

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

Для нижченаведених речовин була доведена відсутність клінічно значущої 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. Беручи до уваги зазначені результати, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому Р450 є

маловірогідною.

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

Особливості застосування.

Необхідно уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, у яких в минулому спостерігалися серйозні побічні реакції при застосуванні лікарських засобів, що містять хінолон або фторхінолон (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів моксифлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. також розділ «Протипоказання»).

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

При застосуванні моксифлоксацину у деяких пацієнтів можливе збільшення інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ). 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 вихідним рівнем.

Оскільки у жінок відзначається довший інтервал QT порівняно з чоловіками, вони можуть виявитися більш чутливими до препаратів, які подовжують інтервал QT. Пацієнти літнього віку також можуть бути більш сприйнятливими до асоційованих 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» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Необхідно зважити користь від лікування моксифлоксацином, особливо у випадках інфекцій низького ступеня тяжкості, згідно з інформацією, викладеною у розділі «Особливості застосування».

Якщо під час застосування лікарського засобу виникають симптоми аритмії, слід припинити лікування та зробити ЕКГ.

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

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

Тяжкі шкірні побічні реакції

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN: також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та гострий генералізований екзематозний пустульоз (AGEP), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). На час призначення препарату пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно контролювати стан пацієнтів. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, моксифлоксацин слід негайно припинити, а також розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулась така серйозна реакція, як SJS, TEN або AGEP, на застосування моксифлоксацину, лікування моксифлоксацином у цього пацієнта ні в якому разі не повинно поновлюватись.

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

У пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи моксифлоксацин, зафіксовано випадки сенсорної абосенсорно-рухової полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпоестезії, дизестезії або слабкості. Якщо розвиваються такі симптоми невропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які отримують лікування моксифлоксацином, слід повідомити про це лікаря, перш ніж продовжувати лікування, щоб запобігти розвитку потенційно незворотного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

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, такої як спроба 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 психозом, або пацієнтам, які мають в анамнезі психічні захворювання.

У зв’язку зі застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, в тому числі моксифлоксацину, повідомлялося про виникнення антибіотикасоційованої діареї (ААД) та антибіотикасоційованого коліту (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт, *Clostridium*

difficile-асоційовану діарею, які за ступенем тяжкості варіюють від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Тому важливо зважити на цей діагноз у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину спостерігається тяжка діарея. При підозрі або підтвердженні ААД або ААК лікування антибактеріальними засобами, включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно вжити відповідних терапевтичних заходів. До того ж, необхідно вжити належних санітарно-епідемічних заходів з метою зменшення ризику передачі захворювання. Препарати, що пригнічують перистальтику, протипоказані пацієнтам, у яких спостерігається серйозна діарея.

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

Тендініт і розрив сухожиль (особливо ахіллового сухожилля), іноді білатеральні, можуть спостерігатися в разі лікування зі застосуванням хінолонів, включаючи моксифлоксацин, навіть протягом перших 48 годин від початку лікування. Повідомлялося також про такі випадки, що спостерігалися через декілька місяців після припинення лікування. Під час терапії хінолонами, в тому числі моксифлоксацином, існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль, зокрема у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів та пацієнтів, які одночасно отримують кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших симптомах тендиніту (наприклад, хворобливий набряк, запалення) пацієнтам слід припинити лікування моксифлоксацином, забезпечити спокій ураженій (-им) кінцівці (-кам) та негайно звернутися до лікаря для отримання відповідного лікування (наприклад, накладення шини) ураженого сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Кортикостероїди не застосовувати, якщо з'являються ознаки тендинопатії.

Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

У процесі епідеміологічних досліджень зафіксовано підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального й 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 клапана, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов:

· як і при аневризмі 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, гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково

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

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

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

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

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

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

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

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

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

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

Пацієнтам з ускладненим запальним захворюванням органів малого таза (наприклад, асоційованим із трубно-яєчниковим абсцесом або абсцесом малого таза), для яких вважається необхідним проведення внутрішньовенної терапії, лікування препаратом Моксетеро 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, із цефалоспорином), якщо неможливо повністю виключити наявність *Neisseria gonorrhoeae*, резистентної до моксифлоксацину.

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

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

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

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

Лікування із застосуванням моксифлоксацину може перешкоджати проведенню культурального аналізу щодо виявлення *Mycobacterium spp.* у зв'язку з пригніченням мікробіологічного росту, що, зі свого боку, може призвести до хибнонегативних результатів у зразках від хворих, які на даний момент приймають моксифлоксацин.

Дослідження на тваринах не виявили погіршення фертильності.

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих і потенційно незворотних серйозних побічних реакцій на лікарські засоби, що впливають на різні, іноді множинні, системи організму (з боку опорно-рухової системи, нервової системи, психіки та з боку органів чуття), у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони незалежно від віку та наявних раніше факторів ризику. Застосування моксифлоксацину слід негайно припинити при перших же ознаках або симптомах будь-якої серйозної побічної реакції, і пацієнтам слід порадити звернутися до лікаря за консультацією.

Препарат містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

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 пошкоджувального впливу фторхінолонів на несучі суглоби незрілих тварин та з оборотними ураженнями суглобів, описаними у дітей, які отримували лікування деякими фторхінолонами, моксифлоксацин не можна призначати вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Моксифлоксацин, як і інші хінолони, спричиняє ураження у хрящі суглобів молодих тварин. Невелика кількість моксифлоксацину може потрапляти у грудне молоко. Немає даних щодо застосування препарату у період лактації жінкам.

Унаслідок цього жінкам, які годують 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 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 (запаморочення, гостра тимчасова втрата зору або гостра короткотривала втрата свідомості). Пацієнтам слід рекомендувати спостерігати за своєю реакцією на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з 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 таблетованою формою препарату Моксетеро залежить від типу інфекцій і становить:

- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включно з бронхітом, – 5-10 днів;

- негоспітальна пневмонія – 10 днів;

- гострий бактеріальний синусит – 7 днів;

- запальні захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня тяжкості – 14 днів.

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

Ступінчаста (внутрішньовенна/пероральна) терапія

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

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

Пацієнти літнього віку/пацієнти з низькою масою тіла

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

Порушення функції печінки

Пацієнтам із порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна.

Ниркова недостатність

Для пацієнтів із нирковою недостатністю помірного та середнього ступеня тяжкості (у тому числі при кліренсі креатиніну ≤ 30 мл/хв/1,73 м^2), а також для пацієнтів, які перебувають на безперервному гемодіалізі та довготривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, корекція дози не потрібна.

Діти.

Лікарський засіб Моксетеро протипоказаний дітям (віком до 18 років). Ефективність та безпека застосування моксифлоксацину дітям не встановлені.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Нижче наведено побічні реакції, отримані на підставі 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 побічні реакції визначені у порядку зменшення їх тяжкості. Частота визначена таким чином: часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

Таблиця 3

Класи систем органів/частота	Побічні реакції
Інфекційні ускладнення	
Часто	Суперінфекція, що виникла внаслідок бактеріальної або грибкової резистентності, наприклад оральний чи вагінальний кандидоз
З боку кровоносної та лімфатичної систем	
Нечасто	Анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу/збільшення МНВ
Дуже рідко	Підвищення рівня протромбіну/зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія
З боку імунної системи	
Нечасто	Алергічні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)
Рідко	Анафілаксія, включаючи рідкісні випадки шоку (що загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»), алергічний набряк/ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку ендокринної системи	
Дуже рідко	Синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)
З боку метаболізму та харчування	
Нечасто	Гіперліпідемія
Рідко	Гіперглікемія, гіперурикемія
Дуже рідко	Гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома
*З боку психіки**	
Нечасто	Реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/збудження
Рідко	Лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірій
Дуже рідко	Деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)
*З боку нервової системи**	
Часто	Головний біль, запаморочення
Нечасто	Парестезія/дизестезія, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), тремор, вертиго, сонливість
Рідко	Гіпоестезія, 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 *grand mal* напади) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія
Дуже рідко	Гіперестезія
*З боку органів зору**	
Нечасто	Порушення зору, включаючи диплопію та нечіткість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділ «Особливості застосування»)
Рідко	Фотофобія
Дуже рідко	Транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділ «Особливості застосування»), увеїт і двобічна трансілюмінація ірису (див. розділ «Особливості застосування»)
*З боку органів слуху та вестибулярного апарату**	
Рідко	Дзвін у вухах; порушення слуху, включаючи глухоту (зазвичай оборотну)
*З боку серця***	

Часто	Подовження інтервалу QT у хворих із гіпокаліємією (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»)
Нечасто	Подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія
Рідко	Шлуночкова тахіаритмія, непритомність (тобто гостра та короткочасна втрата свідомості)
Дуже рідко	Неспецифічна аритмія, «піруетна» шлуночкова тахікардія (*torsade de pointes*) (див. розділ «Особливості застосування»), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»)
*З боку судинної системи***	
Нечасто	Вазодилатація
Рідко	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія
Дуже рідко	Васкуліт
З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	
Нечасто	Задишка (включаючи астматичний стан)
З боку травної системи	
Часто	Нудота, блювання, біль у животі, діарея
Нечасто	Зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастрит, підвищення рівня амілази
Рідко	Дисфагія; стоматит; коліт, асоційований зі застосуванням антибіотика (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями) (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	
Часто	Підвищення рівня трансаміназ
Нечасто	Порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ (лактатдегідрогенази)), підвищення рівня білірубіну, підвищення ГГТП (гамма-глутамілтранспептидази), підвищення у крові рівня лужної фосфатази
Рідко	Жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний)
Дуже рідко	Фульмінантний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у т.ч. з летальним наслідком) (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку шкіри та підшкірної клітковини	
Нечасто	Свербіж, висипання, кропив’янка, сухість шкіри
Дуже рідко	Бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю) (див. розділ «Особливості застосування»)
Частота невідома	Гострий генералізований екзематозний пустульоз (AGEP)
*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини**	
Нечасто	Артралгія, міалгія
Рідко	Тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), посмикування м’язів, судоми м’язів, м’язова слабкість
Дуже рідко	Розрив сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), артрит, ригідність м’язів, загострення симптомів *myasthenia gravis* (див. розділ «Особливості застосування»)
Частота невідома	Рабдоміоліз
З боку нирок та сечовидільної системи	
Нечасто	Дегідратація
Рідко	Порушення функції нирок (включаючи збільшення азоту сечовини та креатиніну плазми крові), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)
*Загальні розлади**	

Нечасто	Загальна слабкість (в основному астенія або втомленість), відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болючість у проекції малого таза), гіпергідроз
Рідко	Набряк

Були дуже рідкісні випадки таких побічних реакцій, про які повідомляли після лікування іншими фторхінолонами, які, можливо, також трапляться під час лікування моксифлоксацином: підвищення внутрішньочерепного тиску (у тому числі псевдотумор головного мозку), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

* Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають кілька, іноді множинні, класи систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи; у деяких випадках повідомлялося про невропатію, пов’язану з парестезією, депресією, втомою, порушенням пам’яті, порушеннями сну та порушеннями слуху, зору, смаку та запаху), що пов’язані зі застосуванням хінолонів та фторхінолонів, 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»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гетеро Лабз Лімітед/Hetero Labs Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт-V, Блок V і V-A, ТСІІС - Формулейшн СЕЗ, С. №№ 439, 440, 441 і 458, Полепаллі Віледж,

Джадчерла Мандал, Телангана Стейт, 509301, Індія/Unit-V, Block V and V-A, TSIIC - Formulation SEZ, S. Nos 439, 440, 441 & 458, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Telangana State, 509301, India.