

Склад

діюча речовина: moxifloxacin;

1 таблетка містить моксифлоксацину 400 мг, у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; покриття: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E172)

Лікарська форма

Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група

Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів.

Код АТХ J01M A14.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

In vitro моксифлоксацин ефективний щодо багатьох грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Бактерицидна дія моксифлоксацину спричинена інгібуванням обох типів II топоізомерази (ДНК-гіраза та топоізомераза IV), необхідних для реплікації, транскрипції та відновлення бактеріальної ДНК.

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

Фармакодинамічні дослідження вказують на те, що моксифлоксацин має залежну від концентрації бактерицидну активність. Мінімальні бактерицидні концентрації (МБК), як правило, відповідають мінімальним інгібувальним концентраціям (МІК).

Вплив на кишкову флору у людини

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

Механізм резистентності

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

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

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

Контрольні точки

Таблиця 1

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

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
---------------	----------	--------------

<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 24 мм	> 1 мг/л < 21 мм
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 22 мм	$> 0,5$ мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus, групи A, B, C, G</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 18 мм	> 1 мг/л < 15 мм
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 25 мм	$> 0,5$ мг/л < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 23 мм	$> 0,5$ мг/л < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 20 мм	> 1 мг/л < 17 мм
Контрольні точки, не пов'язані з видом*	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л

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

Мікробіологічна чутливість

Частота набутої резистентності певних видів мікроорганізмів може змінюватися залежно від географічного розташування регіону та з плином часу. Бажано мати доступ до локальної інформації щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звертатися за консультацією до експерта з питань антибіотикорезистентності, коли місцеве

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

Чутливі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (чутливий до метициліну)

Streptococcus agalactiae (група B)

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

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (група A)

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

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Acinetobacter baumannii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Анаеробні мікроорганізми

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Інші мікроорганізми

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Види, які можуть набувати резистентності

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (резистентний до метициліну)⁺

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 %.

При прийомі одноразових доз у діапазоні 50–800 мг та при застосуванні дози 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 в рівноважному стані (400 мг 1 раз на добу) становлять 3,2 та 0,6 мг/л відповідно. У рівноважному стані експозиція у межах інтервалу дозування майже на 30 % вища, ніж після застосування першої дози.

Розподіл

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

¹10 годин після введення.

²Вільна концентрація.

³Від 3 годин до 36 годин після введення дози.

⁴В 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* і клінічних досліджень фази I не спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформації фази I за участю ферментів системи цитохрому P450. Ознак окислювального метаболізму немає.

Виведення з організму

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

Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькою масою тіла

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

Ниркова недостатність

Не виявлено істотних змін фармакокінетики моксифлоксацину у пацієнтів із порушенням функції нирок (включаючи пацієнтів 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 за 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.

Показання

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

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

- Гострий бактеріальний синусит.
- Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт.

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

- 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 чи абсцесами органів малого таза.
- Моксифлоксацин, таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг, не рекомендується для застосування як монотерапія при запальних захворюваннях органів малого таза помірного та середнього ступеня тяжкості, але може застосовуватися (за винятком випадків інфікування моксифлоксацинрезистентними штамами *Neisseria gonorrhoeae*) в комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад цефалоспоринами) через зростаючу резистентність *Neisseria gonorrhoeae* до моксифлоксацину (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Моксифлоксацин у формі таблеток можна застосовувати для закінчення курсу лікування, в якому стартова терапія парентеральною формою препарату моксифлоксацину була ефективною, при таких показаннях:

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

Моксифлоксацин у формі таблеток не рекомендується для стартового лікування будь-яких інфекцій шкіри та підшкірних структур чи в разі тяжкого перебігу негоспітальних пневмоній.

Слід брати до уваги офіційні інструкції з належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання

- Гіперчутливість до моксифлоксацину або до інших хінолонів чи будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

- Вік до 18 років.
- Вагітність або період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Захворювання сухожилів, пов'язані з лікуванням хінолонами, в анамнезі.

У ході доклінічних і клінічних досліджень після застосування моксифлоксацину спостерігалися зміни в електрофізіології серця у вигляді подовження інтервалу QT. Тому з міркувань безпеки препарат протипоказано пацієнтам 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;
- симптоматичними аритміями в анамнезі.

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

Через обмеженість клінічних даних застосування препарату також протипоказано пацієнтам з порушенням функції печінки (клас C за класифікацією Чайлда — П'ю) та пацієнтам з підвищеним рівнем трансаміназ (у 5 разів вище верхньої межі норми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину й інших лікарських засобів, які можуть спричинити подовження інтервалу QT. Така взаємодія збільшує ризик 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.

Між прийомом препаратів, які містять бівалентні або тривалентні катіони (таких як антациди, що містять магній чи алюміній, диданозин у таблетках, сукралфат та засоби, що містять залізо чи цинк), і моксифлоксацину потрібен інтервал близько 6 годин.

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

Після багаторазового застосування моксифлоксацину у здорових добровольців спостерігалось збільшення C_{max} дигоксину приблизно на 30 % без впливу на AUC (площа під кривою співвідношення "концентрація — час") або на мінімальні концентрації. Отже, потреби у запобіжних заходах при супутньому прийомі дигоксину немає.

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

Зміна значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)

У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в тому числі із фторхінолонами, макролідами, тетрациклінами, котримоксазолом та деякими цефалоспоринами, відзначалися

численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), похилий вік та поганий загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника МНВ. Може бути доцільним частіший контроль МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянту.

Речовини, для яких була доведена відсутність клінічно вагомої взаємодії з моксифлоксацином: ранітидин, кальцієві добавки, теофілін, пероральні контрацептиви, циклоспорин, ітраконазол, морфін при парентеральному введенні, пробенецид.

Дослідження *in vitro* ферментів цитохрому Р450 у людини підтвердили вищезазначене. Таким чином, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому Р450 є малоімовірною.

Абсорбція моксифлоксацину не залежить від вживання їжі (включаючи молочні продукти).

Особливості щодо застосування

Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам із серйозними побічними реакціями в анамнезі після застосуванні лікарських засобів, що містять хінолони або фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів моксифлоксацином слід починати тільки за відсутності альтернативної терапії та після ретельної оцінки співвідношення переваги/ризик (див. також розділ «Протипоказання»).

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

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

При застосуванні моксифлоксацину у деяких пацієнтів можливе збільшення інтервалу QT на електрокардіограмі. Аналіз результатів ЕКГ, отриманих у рамках програми клінічних досліджень, показав, що подовження інтервалу QT_c 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 асоційованого з препаратом впливу на інтервал QT.

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

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

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

Підвищена чутливість/алергічні реакції

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

Тяжкі порушення функції печінки

При застосуванні моксифлоксацину повідомлялося 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.

Тяжкі шкірні реакції

Під час застосування моксифлоксацину (див. розділ «Побічні реакції») повідомлялося про випадки тяжких шкірних реакцій, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), також відомий як синдром Лаелла), синдром

Стівенса — Джонсона (ССД) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які могли загрожувати життю або бути летальними. У разі призначення лікарського засобу пацієнтів слід попереджати про ознаки та симптоми тяжких реакцій шкіри і ретельно спостерігати за станом пацієнтів. При появі симптомів, що свідчать про такі реакції, моксифлоксацин слід негайно відмінити і розглянути альтернативне лікування. Якщо при терапії моксифлоксацином у пацієнта розвинулись тяжкі шкірні реакції, такі як ССД, ТЕН або ГГЕП, лікування моксифлоксацином у цього пацієнта у жодному разі не слід поновлювати.

Пацієнти, схильні до розвитку судом

Відомо, що хінолони можуть викликати судом. Слід з обережністю призначати їх пацієнтам, які мають порушення з боку центральної нервової системи (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.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

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

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезій, гіпестезій, дизестезій 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 необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку психіки

Психічні реакції можуть виникати навіть після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. У рідкісних випадках депресія чи 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 відповідних заходів. Необхідно дотримуватися обережності, призначаючи моксифлоксацин пацієнтам із психічними захворюваннями або наявністю таких в анамнезі.

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, спричинену *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 летальним наслідком. 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 і 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, що пригнічують перистальтику.

Пацієнти, хворі на тяжку міастенію

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

Запалення сухожилка та розрив сухожилків

Під час терапії хінолонами та фторхінолонами можуть спостерігатися запалення та розриви сухожилків (особливо ахіллового сухожилка) іноді — двосторонні, що розвиваються протягом 48 годин після початку лікування і можуть виникати навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Ризик тендиніту і розриву сухожилків підвищується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю, пацієнтів з трансплантатами солідних органів та у хворих, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування із кортикостероїдами.

При появі перших симптомів тендиніту (наприклад болісного набрякання, запалення) застосування моксифлоксацину слід припинити і розглянути альтернативну терапію. Для ушкодженої кінцівки потрібне відповідне лікування

(наприклад, іммобілізація). При розвитку симптомів тендинопатії не слід застосовувати кортикостероїди.

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

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми аорти та розшарування стінки аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та розвиток регургітації на аортальному і мітральному клапанах після застосування фторхінолонів. Повідомлялося про рідкісні випадки аневризми аорти та розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (у тому числі летальним), а також про випадки регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які застосовували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Тому фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та розгляду інших терапевтичних можливостей для пацієнтів з аневризмою або вродженою вадою серцевого клапана в анамнезі чи для пацієнтів із діагностованою аневризмою аорти та/або розшаруванням стінки аорти, або із захворюванням серцевих клапанів, а також за наявності інших факторів ризику:

— стани, що сприяють розвитку і аневризми аорти та розшарування стінки аорти, і регургітації/недостатності клапанів серця: порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або васкулярний синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит;

— стани, що сприяють розвитку аневризми аорти та її розшарування: судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;

— стани, що сприяють розвитку регургітації/ недостатності клапанів серця: інфекційний ендокардит.

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

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

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

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 об'єм 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 іншими механізмами», «Побічні реакції»).

Дисглікемія

Як і при застосуванні всіх фторхінолонів, під час лікування моксифлоксацином повідомлялося про випадки відхилення від норми показників глюкози в крові у вигляді як гіпоглікемії, так і гіперглікемії (див. розділ «Побічні реакції»).

Дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку, хворих на цукровий діабет, які отримували одночасно з лікуванням моксифлоксацином пероральні гіпоглікемічні засоби (наприклад сульфонілсечовину) або інсулін. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. Хворим на цукровий діабет рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові.

Профілактика реакцій фотосенсибілізації

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

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з недостатністю активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, 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-яєчниковим абсцесом або абсцесом малого таза), для яких вважається необхідним проведення внутрішньовенної терапії,

лікування препаратом Моксифлоксацин 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 інфікованою діабетичною стопою, що супроводжується остеомієлітом, не встановлена.

Вплив на біологічні тести

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

Пацієнти з інфекціями, викликаними резистентним до метициліну золотистим стафілококом (PM3C)

Моксифлоксацин не рекомендується для лікування інфекцій, спричинених резистентним до метициліну золотистим стафілококом (PM3C). У випадку підозрюваної або підтвердженої інфекції, спричиненої PM3C, 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»).

Інформація про допоміжні речовини

Пацієнтам з рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, тотальним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози та галактози не слід

приймати цей препарат.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, вкритій оболонкою, тобто практично не містить 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Потенційний ризик для людини не встановлений.

У зв'язку з виявленим 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»).

Грудне годування

Моксифлоксацин, як і інші хінолони, спричиняв ураження хрящів суглобів молодих тварин. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може потрапляти у грудне молоко. Немає даних щодо застосування препарату жінкам, які годують грудьми. З огляду на це у період грудного годування 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 спричиняти реакції з боку центральної нервової системи, такі як запаморочення, гостра тимчасова втрата зору, або гостра короткотривала втрата свідомості (див. розділ «Побічні реакції»), тим самим погіршуючи здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами. 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»).

Стосовно пацієнтів із порушеннями функції печінки достовірної інформації немає (див. 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. Лікарський засіб можна приймати незалежно від часу вживання їжі.

Тривалість терапії

Тривалість терапії таблетованою формою моксифлоксацину 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 у формі таблеток становила до 14 днів.

Ступінчаста (внутрішньовенна/пероральна) терапія

Під час клінічних досліджень ступінчастої терапії більшість пацієнтів переходила з внутрішньовенного на пероральний шлях введення моксифлоксацину протягом 4 днів (негоспітальна пневмонія) або 6 днів (ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин). Рекомендована загальна тривалість лікування моксифлоксацином у формі розчину і таблеток становить 7-14 днів при негоспітальних пневмоніях та 7-21 день при ускладнених інфекціях 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 не рекомендовано жодних специфічних заходів. У разі передозування слід орієнтуватися на клінічну картину і проводити симптоматичну підтримувальну терапію та ЕКГ-моніторинг у зв'язку з можливістю подовження інтервалу QT.

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

Побічні ефекти

Нижченаведені побічні реакції спостерігалися у ході клінічних досліджень після застосування моксифлоксацину в дозі 400 мг на добу (лише внутрішньовенна терапія, ступінчаста [внутрішньовенна/пероральна] і пероральна) та у післяреєстраційний період. Побічні реакції класифіковано за їхньою частотою. Усі побічні реакції спостерігалися з частотою менше 3 %, за винятком нудоти і діареї. В кожній групі небажані явища визначені у порядку зменшення їхньої тяжкості. Частота визначена таким чином: часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10000$), частота невідома (не можна оцінити на основі доступних даних).

Таблиця 3

Системи органів (MedDRA — Медичний словник для регуляторної діяльності)	Побічні реакції	Частота
Інфекційні ускладнення	Суперінфекція, що виникла внаслідок бактеріальної або грибкової резистентності, наприклад оральний або вагінальний кандидози	Часто
З боку крові та лімфатичної системи	Анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу / збільшення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення) Підвищення рівня протромбіну / зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія	Нечасто Дуже рідко
З боку імунної системи	Алергічні реакції (див. розділ «Особливості застосування») Анафілаксія, включаючи рідкісні випадки шоку (що загрожує життю), алергічний набряк / ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»)	Нечасто Рідко
З боку ендокринної системи	Синдром неадекватної секреції діуретичного гормону (SIADH)	Рідко

З боку обміну речовин та харчування	Гіперліпідемія Гіперглікемія, гіперурикемія Гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома	Нечасто Рідко Дуже рідко
Порушення психіки*	Реакції тривожності, підвищення психомоторної активності/збудження Лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках із самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірій Деперсоналізація, психотичні реакції (можливо із самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)	Нечасто Рідко Дуже рідко

З боку нервової системи*	Головний біль, запаморочення Парестезії/дизестезії, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), тремор, вертиго, сонливість Гіпестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади з різними клінічними проявами (у тому числі напади <i>grand mal</i>) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія. Гіперестезія	Часто Нечасто Рідко Дуже рідко
З боку органів зору*	Порушення зору, включаючи диплопію та нечіткість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділ «Особливості застосування») Фотофобія Транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділи «Особливості застосування» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»), увеїт та білатеральна гостра трансліюмінація райдужки	Нечасто Рідко Дуже рідко

З боку органів слуху та лабіринтні порушення*	Дзвін у вухах, порушення слуху включаючи глухоту (зазвичай оборотну)	Рідко
З боку серця**	Подовження QT-інтервалу у пацієнтів із гіпокаліємією (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання»)	Часто
	Подовження QT-інтервалу (див. розділ «Особливості застосування»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія	Нечасто
	Шлуночкові тахіаритмії, непритомність (тобто гостра та короткочасна втрата свідомості)	Рідко
	Неспецифічні аритмії, «піруетна» шлуночкова тахікардія (<i>torsade de pointes</i>), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко
З боку судин**	Вазодилатація	Нечасто
	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	Рідко
	Васкуліт	Дуже рідко
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Задишка (включаючи астматичний стан)	Нечасто

З боку травного тракту	Нудота, блювання, біль у животі, діарея Зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастрит, підвищення рівня амілази Дисфагія, стоматит, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках із загрозливими для життя ускладненнями) (див. розділ «Особливості застосування»)	Часто Нечасто Рідко
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення рівня трансаміназ Порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня ЛДГ [лактатдегідрогенази]), підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня ГГТП (гамма-глутаміл-транспептидази), підвищення в крові рівня лужної фосфатази Жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний). Фульмінантний гепатит, що може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у т. ч. з летальним наслідком) (див. розділ «Особливості застосування»)	Часто Нечасто Рідко Дуже рідко
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри Бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса — Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю) (див. розділ «Особливості застосування») Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP)	Нечасто Дуже рідко Частота невідома

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини*	Артралгія, міалгія Тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), посмикування м'язів, судоми м'язів, м'язова слабкість Розрив сухожилів (див. розділ «Особливості застосування»), артрити, ригідність м'язів, загострення симптомів <i>myasthenia gravis</i> (див. розділ «Особливості застосування») Рабдоміоліз	Нечасто Рідко Дуже рідко Частота невідома
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Дегідратація Порушення функції нирок (включаючи збільшення рівня азоту сечовини та креатиніну плазми крові), ниркова недостатність	Нечасто Рідко
Загальні розлади*	Загальна слабкість (в основному астенія або втомлюваність), відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болючість у проєкції малого тазу), гіпергідроз Набряк	Нечасті Рідко

* Повідомлялося про рідкісні випадки тривалих (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні системи організму та органи чуття (включаючи такі реакції, як запалення сухожилків, розрив сухожилків, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатія, пов'язана із парестезією, депресія, втомлюваність, порушення пам'яті, розлади сну і порушення слуху, зору, смаку та нюху), у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку і наявності факторів

ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 5 або по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в коробці з картону.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.