

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.04.2020 № 945
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18049/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.09.2020 № 2069

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АТОВАКС®
(АТОВАХ®)

Склад:

діюча речовина: моксифлоксацин (moxifloxacin);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить моксифлоксацину гідрохлориду у перерахуванні на моксифлоксацин 400 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К 29/32, магнію стеарат, покриття Opadry 03F84827 рожевий*;

*Opadry 03F84827 рожевий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), поліетиленгліколь, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору, капсулоподібної форми, гладкі з обох сторін.

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

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

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

Вплив на кишкову флору у людини

У двох дослідженнях за участю добровольців після перорального застосування моксифлоксацину відзначалися нижченаведені зміни у кишковій флорі. Знижувалася 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 (01.01.2011) за даними EUCAST (Європейський комітет із тестування антимікробної чутливості)

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 24 мм	> 1 мг/л < 21 мм
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 22 мм	> 0,5 мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus групи A, B, C, G</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 18 мм	> 1 мг/л < 15 мм
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 25 мм	> 0,5 мг/л < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 23 мм	> 0,5 мг/л < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 20 мм	> 1 мг/л < 17 мм
Контрольні точки, не пов'язані з видом*	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
* Контрольні точки, не пов'язані з видом, були визначені головним чином на підставі даних фармакокінетики/фармакодинаміки та не залежать від поширення МІК специфічних видів. Ці дані використовують тільки щодо видів, яким не надавали контрольних точок за окремими видами, та не використовують щодо видів, у яких інтерпретаційні критерії підлягають визначенню.		

Мікробіологічна чутливість

Частота набутої резистентності може змінюватися залежно від географічного розташування регіону та протягом часу, визначеного для певних видів мікроорганізмів. Бажано мати доступ до інформації щодо локальної 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 лікарського засобу щонайменше на деякі види інфекційних збудників залишається під сумнівом.

Чутливі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (чутливий до метициліну)

Streptococcus agalactiae (група В)

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

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (група А)

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

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Acinetobacter baumannii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Анаеробні мікроорганізми

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Інші мікроорганізми

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Види, які можуть набувати резистентності

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (метицилінрезистентний)⁺

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**#

*Klebsiella pneumoniae**#

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**+

*Proteus mirabilis**

Анаеробні мікроорганізми

*Bacteroides fragilis**

Peptostreptococcus spp.*

Резистентні види

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Pseudomonas aeruginosa

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

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

+Показник резистентності > 50 % в одній або більше країн.

Фармакокінетика.

Всмоктування та біодоступність

При пероральному прийомі моксифлоксацин швидко та майже повністю всмоктується.

Абсолютна біодоступність досягає майже 91 %.

У разі застосування одноразових доз 50–800 мг та добових доз 600 мг протягом 10 діб фармакокінетика є лінійною. Рівноважний стан досягається протягом трьох днів. Після прийому пероральної дози 400 мг максимальна концентрація в крові (C_{max}) досягається протягом 0,5–4 годин і становить 3,1 мг/л. Максимальна та мінімальна плазмові концентрації в рівноважному стані (400 мг 1 раз на добу) становлять 3,2 та 0,6 мг/л відповідно. У рівноважному стані експозиція у межах інтервалу дозування майже на 30 % вища, ніж після застосування першої дози.

Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється в екстраваскулярному просторі, після застосування дози 400 мг 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 плазми крові становить приблизно 40–42 % та не залежить від концентрації препарату. Моксифлоксацин зв'язується в основному з альбуміном у плазмі крові.

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 до 36 годин після введення дози.

⁴ В кінці інфузії.

Метаболізм

Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками, а також із фекаліями/жовчю як у незміненому стані, так і у вигляді неактивних метаболітів: сульфосполук (M1) і глюкуронідів (M2). M1 та M2 мікробіологічно неактивні. Під час досліджень *in vitro* та клінічних досліджень фази I не спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформації фази I за участю ферментів системи цитохрому P450. Ознаки окиснювального метаболізму відсутні.

Виведення з організму

Період напіввиведення препарату становить приблизно 12 годин. Середній загальний кліренс після введення 400 мг становить від 179 до 246 мл/хв. Нирковий кліренс становить приблизно 24–53 мл/хв та свідчить про часткову каналцеву 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 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 м²). Оскільки функція нирок знижується, концентрація метаболіту M2 (глюкороніду) збільшується до показника 2,5 (у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м²).

Порушення функції печінки

За даними 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 порушеннями функції печінки немає.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування нижченаведених бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до моксифлоксацину мікроорганізмами (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування» та «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, включно з бронхітом (діагностоване з високим ступенем вірогідності).
- Негоспітальна пневмонія, за винятком негоспітальної пневмонії з тяжким перебігом.
- Запальні захворювання органів малого таза легкого та середнього ступеня тяжкості (включаючи інфекційне ураження верхнього відділу статевої системи у жінок, у тому числі сальпінгіт та ендометрит), не асоційованих з тубооваріальним абсцесом або абсцесами органів малого таза. Таблетована форма моксифлоксацину не рекомендується для застосування як монотерапія при запальних захворюваннях органів малого таза легкого та середнього ступеня тяжкості, але може застосовуватися в комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад, цефалоспоринами) через зростаючу резистентність *Neisseria gonorrhoeae* до моксифлоксацину (за винятком моксифлоксацинрезистентних штамів *N. gonorrhoeae*) (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

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

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

Таблетована форма моксифлоксацину 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.

- Підвищена чутливість до моксифлоксацину або до інших хінолонів чи до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Вагітність або період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Вік до 18 років.
- Пацієнти із захворюваннями сухожиль, пов'язаними з лікуванням хінолонами, в анамнезі.

У процесі 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.

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 C 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.

Взаємодії з лікарськими засобами

Лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, які можуть спричинити подовження інтервалу QT. Вказана взаємодія збільшує ризик розвитку шлуночкових аритмій, включаючи піруетну шлуночкову тахікардію (*torsade de pointes*). З цієї причини застосування моксифлоксацину в комбінації з будь-яким із нижчезазначених лікарських засобів протипоказане (див. також розділ «Протипоказання»):

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- антипсихотичні препарати (наприклад, фенотіазини, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
- трициклічні антидепресанти;
- деякі протимікробні засоби (саквінавір, спарфлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного введення, пентамідин, протималарійні препарати, зокрема галофантрин);
- деякі антигістаміни (терфенадин, астемізол, мізоластин);
- інші (цизаприд, вінкамін IV, бепридил, дифеманіл).

Лікарські засоби, що знижують рівень калію

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

Лікарські засоби, що містять бівалентні або тривалентні катіони

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), та моксифлоксацином необхідний інтервал близько 6 годин.

Активоване вугілля

При одночасному застосуванні активованого вугілля і моксифлоксацину перорально у дозі 400 мг системна біодоступність препарату знижується більше 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»).

Дигоксин

Після багаторазового застосування моксифлоксацину у здорових добровольців спостерігалось збільшення C_{max} дигоксину приблизно на 30 % у рівноважному стані без впливу на AUC. Отже, потреби у запобіжних заходах при супутньому прийомі дигоксину немає.

Глібенкламід

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 в крові, рівень інсуліну). Таким чином, клінічно релевантної взаємодії між моксифлоксацином та глібенкламідом не виявлено.

Зміна значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)

У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в тому числі з фторхінолонами, макролідами, тетрациклінами, котримоксазолом та деякими цефалоспоринами, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), літній вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, що спричиняє відхилення показника МНВ: інфікування чи лікування. Доцільним може бути частіший контроль МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта.

Речовини, для яких була доведена відсутність клінічно значимої взаємодії з моксифлоксацином: ранітидин, кальцієві добавки, теофілін, пероральні контрацептиви, циклоспорин, ітраконазол, морфін при парентеральному введенні, пробенецид. Дослідження *in vitro* ферментів цитохрому P450 у людини підтвердили вищезазначене. Отже, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому P450 є малоімовірною.

Взаємодії з продуктами харчування

Для моксифлоксацину не виявлено клінічно значимих взаємодій із продуктами харчування, включаючи молочні продукти.

Особливості застосування.

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

Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, в анамнезі яких виникали серйозні побічні реакції внаслідок прийому лікарських засобів, що містять хінолони або фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів моксифлоксацином слід розпочинати тільки при відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. також розділ «Протипоказання»).

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції

Повідомлялося про розвиток дуже рідкісних тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, які впливають на

різні, або іноді на декілька систем організму людини (кістково-м'язову, нервову, психічну системи та органи чуття), у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їх віку та наявних факторів ризику. При появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції застосування моксифлоксацину слід негайно припинити та звернутися за консультацією до лікаря.

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 (ЕКГ).

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

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

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

Зафіксовано про випадки розвитку гіперчутливості й 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 функції печінки

При застосуванні моксифлоксацину повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що потенційно призводить до печінкової недостатності у т. ч. з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення симптомів фульмінантного гепатиту, таких як астения, що швидко розвивається та супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією, пацієнтам рекомендується проконсультуватися з лікарем перед тим, як продовжувати лікування.

У разі виникнення симптомів дисфункції печінки необхідно провести дослідження функції печінки.

Тяжкі бульозні шкірні реакції

Повідомлялося про бульозні реакції шкіри (такі як синдром Стівенса–Джонсона або токсичний епідермальний некроліз) при застосуванні моксифлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо виникають реакції з боку шкіри та/або слизової оболонки, пацієнту слід негайно звернутися до лікаря, перш ніж продовжувати лікування.

Пацієнти, схильні до розвитку судом

Відомо, що хінолони можуть спровокувати розвиток судомних нападів. Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із розладами центральної нервової системи (ЦНС) або з іншими факторами ризику, що можуть спричинити судомні напади або

знизити судомний поріг. У разі виникнення судом необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони або фторхінолони, реєструвалися випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводила до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які застосовують моксифлоксацин, рекомендується повідомляти лікаря про розвиток наступних симптомів нейропатії: біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, щоб попередити виникнення потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку психіки

Реакції з боку психіки можуть розвиватися навіть після першого застосування хінолонів, включаючи моксифлоксацин. У рідкісних випадках депресія або психотичні реакції призводили до виникнення суїцидальних думок та розвитку самоагресії, зокрема спроб самогубства (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення у пацієнта таких реакцій необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів. Рекомендовано з обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам, які страждають психозами, та пацієнтам, які мають в анамнезі психічні захворювання.

Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт

У зв'язку із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, в тому числі моксифлоксацину, повідомлялося про виникнення антибіотикасоційованої діареї (ААД) та антибіотикасоційованого коліту (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт і діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, які за ступенем тяжкості варіюють від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Тому важливо зважати на можливість такого діагнозу в пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину спостерігається тяжка діарея. Якщо підозрюється чи підтверджується ААД або ААК, лікування протимікробними засобами, включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. Крім цього, необхідно вжити належних санітарно-епідемічних заходів з метою зменшення ризику передачі інфекції. Препарати, що пригнічують перистальтику, протипоказані пацієнтам, у яких спостерігається серйозна діарея.

Пацієнти з тяжкою міастенією

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

Тендиніт та розриви сухожиль

Тендиніти та розриви сухожиль (особливо ахіллового сухожилля, однак не лише його), іноді двобічні, можуть виникати протягом 48 годин від початку лікування хінолонами чи фторхінолонами або навіть через кілька місяців після припинення терапії. Пацієнти старшого віку або із порушеннями функції нирок чи з трансплантованими органами, а також ті, хто приймають кортикостероїди, мають вищий ризик розвитку тендинітів та розривів сухожиль. Зважаючи на це, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів із моксифлоксацином.

При появі перших ознак тендинітів (наприклад, запалення та набряк, що супроводжується болем) застосування моксифлоксацину слід припинити та розглянути альтернативне лікування. Уражену(-і) кінцівку(-и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Не слід застосовувати кортикостероїди при виникненні ознак тендинопатії.

Аневризма і розшарування стінки аорти

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми та розшарування аорти при застосуванні фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку. Тому антибіотики з групи фторхінолонів повинні застосовуватися лише після ретельної оцінки співвідношення користь-ризик та після розгляду можливості застосування інших варіантів лікування у пацієнтів з аневризмою/розшаруванням аорти, пацієнтів із наявністю випадків аневризми аорти у сімейному анамнезі та пацієнтів із факторами ризику чи

станами, що можуть зумовити розвиток аневризми/розшарування аорти (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса-Данлоса, артеріт Такаюсу, гігантоклітинний артеріт, хвороба Бехчета, гіпертензія та атеросклероз).

У випадку виникнення раптового абдомінального болю, болю в грудях чи спині пацієнтам слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Слід з обережністю застосовувати моксифлоксацин пацієнтам літнього віку з розладами функції нирок, якщо вони не спроможні підтримувати адекватний прийом рідини, оскільки зневоднення підвищує ризик виникнення ниркової недостатності.

Порушення з боку органів зору

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

Дисглікемія

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

Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. Для пацієнтів із діабетом рекомендоване ретельне спостереження рівня 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.

Пацієнти, які страждають на дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти із недостатньою активністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (наявною або у сімейному анамнезі) мають схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолонами. Тому таким пацієнтам слід з обережністю застосовувати моксифлоксацин.

Пацієнти із запальними захворюваннями органів малого таза

Пацієнтам із ускладненим запальним захворюванням органів малого таза (наприклад, асоційованим з трубно-яєчниковим абсцесом або абсцесом малого таза), для яких вважається необхідним проведення внутрішньовенної терапії, лікування моксифлоксацином у таблетованій формі випуску не рекомендується.

Запальне захворювання органів малого таза може бути спричинено бактерією *Neisseria gonorrhoeae*, резистентною до фторхінолонів. Тому в таких випадках емпіричне застосування моксифлоксацину необхідно призначати одночасно з іншим відповідним антибіотиком (наприклад, цефалоспорином), якщо неможливо повністю виключити наявність *Neisseria gonorrhoeae*, резистентної до моксифлоксацину. Якщо після 3 днів лікування не відбувається покращання клінічного стану, терапію слід переглянути.

Пацієнти зі специфічними ускладненими інфекціями шкіри та підшкірної клітковини

Клінічна ефективність внутрішньовенного застосування моксифлоксацину в разі лікування тяжкої інфекції, пов'язаної з опіками, фасціїтом 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, зі свого боку, може спричинити хибнонегативні результати.

Пацієнти з інфекціями, викликаними метицилінрезистентним золотистим стафілококом (МРЗС)

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

Діти

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування моксифлоксацину у період вагітності не встановлена. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини не відомий.

У зв'язку з виявленим ризиком пошкодження фторхінолонами опорних суглобів у молодих тварин (за експериментальними даними) та з випадками оборотних уражень суглобів у дітей, які отримували лікування деякими фторхінолонами, моксифлоксацин протипоказано призначати вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Немає даних щодо застосування препарату жінкам, які годують груддю. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може потрапляти у грудне молоко.

Враховуючи відсутність даних щодо людей і наявність експериментальних даних щодо ризику пошкодження опорних хрящів у статеві незрілих тварин грудне вигодовування протипоказане під час терапії моксифлоксацином (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили впливу на фертильність

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу моксифлоксацину на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводили. Однак фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, можуть погіршувати здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами через виникнення реакцій з боку ЦНС, наприклад запаморочення, гостра тимчасова втрата зору або гостра короткотривала втрата свідомості, непритомність (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати спостерігати за своєю реакцією на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

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

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

Тривалість терапії

Тривалість терапії таблетованою формою моксифлоксацину залежить від типу інфекції 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 – 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 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 будь-якого показання не рекомендується.

Порушення функції нирок/печінки

Для пацієнтів із нирковою недостатністю помірного та середнього ступеня тяжкості (у тому числі при кліренсі креатиніну ≤ 30 мл/хв/1,73 м²), а також для пацієнтів, які перебувають на безперервному гемодіалізі та довготривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнтам 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.

Діти.

Моксифлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років). Ефективність та безпека застосування моксифлоксацину дітям не встановлені (див. також розділ «Протипоказання»).

Передозування.

У разі випадкового передозування жодні специфічні заходи не потрібні. У разі передозування слід орієнтуватися на клінічну картину і проводити симптоматичну підтримувальну терапію та ЕКГ-моніторинг, зважаючи на можливість подовження інтервалу QT.

Однчасне 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.

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

З боку кровоносної та лімфатичної систем: анемія, лейкопенія (-ї), нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу/збільшення МНВ, підвищення рівня протромбіну/зменшення МНВ, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія, включаючи рідкісні випадки шоку (що загрожує життю), алергічний набряк/ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю).

Порушення метаболізму та харчування: гіперліпідемія, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпоглікемія.

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), галюцинації, деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства).

*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, гіперестезія, 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), порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія.

*З боку органів зору**: порушення зору, включаючи диплопію та нечіткість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС), світлобоязнь, транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС), увеїт, гостра білатеральна транслюмінація райдужки.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату**: дзвін у вухах, порушення слуху, включаючи глухоту (зазвичай оборотну).

З боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу QT у хворих із гіпокаліємією, подовження інтервалу QT, посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія, шлуночкові тахіаритмії, непритомність (тобто гостра та короткочасна втрата свідомості), неспецифічні аритмії, піруетна шлуночкова тахікардія (*torsade de pointes*), зупинка серця, 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 застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями).

Гепатобілярні порушення: підвищення рівня трансаміназ, порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ (лактатдегідрогенази)), підвищення рівня білірубину, підвищення ГГТП (гамма-глутамілтранспептидази), підвищення в крові рівня лужної фосфатази, жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний), фульмінантний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у т.ч. з летальним наслідком).

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).

*З боку опорно-рухової системи**: артралгія, міалгія, тендиніт, посмикування м'язів, судоми м'язів, м'язова слабкість, розрив сухожиль, артрит, ригідність м'язів, загострення симптомів *myasthenia gravis*.

З боку нирок та сечовидільної системи: 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.

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

*Повідомлялося про розвиток дуже рідкісних, тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні, іноді - на декілька, системи органів чи органи чуттів (включаючи тендиніт, розрив сухожиля, артралгію, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатію (асоційовану із парестезією, депресією, слабкістю, порушеннями пам'яті, сну, слуху, зору,

смаку та нюху)), у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, в деяких випадках - без наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 таблеток у блістері. По 1 блістеру у картонній упаковці.

По 7 таблеток у блістері. По 1 блістеру у картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері. По 1 або по 10 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

Дата останнього перегляду.

09.09.2020 № 2069