

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Моксикум, 400 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Моксифлоксацин

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: Моксифлоксацин гидрохлориді 436,34 мг
(моксифлоксацинге баламалы) (400,0 мг)

дәрілік препараттың құрамында болуын ескеру қажет қосымша заттар: натрий крахмалы гликоляты (А типі) 17,0 мг, маннитол 175,7 мг, этанол 67,5 мг.

Қосымша заттарының толық тізімін 6.1 бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Ұзынша пішінді, екі беті дөңес, қызғыл түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Дәрілік препараттарға ұзақ мерзімді, мүгедектікке әкелетін және дамуы ықтимал қайтымсыз елеулі жағымсыз реакциялардың даму қаупін ескере отырып (4.4 және 4.8 бөлімдерді қараңыз), бұл препарат әдетте инфекцияларды емдеу үшін ұсынылатын басқа антибиотиктер тиімсіз деп саналған жағдайларда қолданылу керек. Бұл төменде келтірілген барлық көрсетілімдерге қатысты. Басқа антибиотиктер жарамсыз деп саналатын жағдайлар келесі кездерде пайда болады:

- осы инфекциялық ауруды емдеу үшін ұсынылатын бірінші қатардағы басқа антибиотиктерге төзімділік болуы;
- белгілі бір пациентке бірінші қатардағы басқа антибиотиктерді қолдануға қарсы көрсетілім болуы;
- бірінші қатардағы басқа антибиотиктер емдеуді тоқтатуды қажет ететін жағымсыз реакцияларды туындатса;
- бірінші қатардағы басқа антибиотиктермен емдеу тиімсіз болғанда.

Моксикум 18 жас шамасындағы және одан үлкен пациенттерде моксифлоксацинге сезімтал бактериялардан туындаған келесі бактериялық инфекцияларды емдеу үшін қолданады (4.4, 4.8 және 5.1 бөлімдерді қараңыз):

- жедел бактериялық синуситте
- өкпенің созылмалы обструкциялық ауруының өршуі, соның ішінде бронхитте
- ауруханадан тыс пневмонияда, ауыр жағдайларынан басқасында
- кіші жамбас ағзаларының ауырлық дәрежесі жеңіл немесе орташа (яғни, сальпингит пен эндометритті қоса, әйелдердің жыныс жолдарының жоғарғы бөліктерінің инфекцияларында), тубоовариальді немесе жамбастың абсцесімен астаспаған қабыну ауруларында.

Моксикум препараты кіші жамбас ағзаларының ауырлық дәрежесі жеңіл немесе орташа қабыну ауруларының монотерапиясы үшін ұсынылмайды, ол моксифлоксацин-резистентті *Neisseria gonorrhoeae* микроорганизмдері бар инфекция жоққа шығарылуы мүмкін жағдайлардан басқасында, *Neisseria gonorrhoeae* моксифлоксацинге

резистенттілігінің жоғарылығына байланысты, бактерияға қарсы басқа дәрімен (мысалы, цефалоспоринмен) бірге қолданылуы тиіс.

Сондай-ақ, препаратты келесі көрсетілімдер жағдайында вена ішіне моксифлоксацинмен бастапқы емдеу кезінде жақсару байқалған пациенттердегі емдеу курсы аяқтау үшін қолдануға болады:

- ауруханадан тыс пневмонияда;

- тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекцияларында.

Моксикум препаратын тері мен жұмсақ тіндердің кез келген инфекцияларының бастапқы емі үшін немесе ауруханадан тыс пневмонияның ауыр ағымды жағдайларында ұсынылмайды.

Бактерияға қарсы препараттарды тиісінше қолдану жөніндегі ресми ұсынымдарды назарға алу керек.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалану режимі

Ересектер

Моксикум препаратының ұсынылатын дозасы күніне 1 рет 400 мг (1 таблетканы) құрайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар мен жасөспірімдер

Моксифлоксацин 18 жасқа толмаған балаларға мен жасөспірімдерге қолдануға болмайды. Моксифлоксациннің балалар мен жасөспірімдерге тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Бүйрек/бауыр функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының әлсізден ауыр дәрежеге дейінгі бұзылуы бар немесе тұрақты түрде диализ жүргізілетін, яғни, гемодиализ және үздіксіз амбулаториялық перитонеальді диализ жүргізілетін пациенттер үшін дозасын түзету қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде қолданылуы туралы жеткілікті ақпарат жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттер мен дене салмағы аз пациенттер үшін дозасын түзету қажет емес.

Қолдану тәсілі

Препаратты ішке қабылдайды.

Таблетканы тұтастай, жеткілікті мөлшердегі сұйықтықпен ішіп жұту керек. Ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

Қолданылу ұзақтығы

Ұсынылатын қолданылу ұзақтығы:

- өкпенің созылмалы обструкциялық ауруының өршуі, соның ішінде бронхитте – 5-10 күн;

- ауруханадан тыс пневмонияда – 10 күн;

- жедел бактериялық синуситте – 7 күн;

- кіші жамбас ағзаларының ауырлық дәрежесі жеңіл немесе орташа қабыну ауруында – 14 күнді құрайды.

Сатылы емдеу (вена ішіне қолданып, артынан ішу арқылы қолдану)

Сатылы терапиясы бар клиникалық зерттеулерде пациенттердің көпшілігі 4 күн (ауруханадан тыс пневмония) немесе 6 күн (тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекциясы) ішінде вена ішіне енгізуден ішке қабылдау арқылы емдеуге ауыстырылды. Венаішілік және пероральді емдеудің ұсынылатын жалпы ұзақтығы ауруханадан тыс пневмония кезінде 7-14 күнді және тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары кезінде 7-21 күнді құрайды.

Әрбір көрсетілім үшін ұсынылған дозасы (тәулігіне 1 рет 400 мг) мен емдеу ұзақтығын арттырмау керек.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- моксифлоксацинге, басқа хинолондарға немесе 6.1 бөлімінде көрсетілген қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- анамнезінде хинолондарды қолданумен байланысты сіңірлердің аурулары/зақымданулары бар пациенттер

- жүктілік және бала емізу

- балалар мен 18 жасқа толмаған жасөспірімдер

Клиникаға дейінгі зерттеулердегі сияқты, адамдарға жүргізілген зерттеулерде де моксифлоксацинді қолданғаннан кейін жүрек электрофизиологиясының өзгерістері байқалды, олар QT аралығының ұзаруы түрінде көрініс берген. Дәрінің қауіпсіздігі мақсатында моксифлоксацин келесі пациенттерге қарсы көрсетілген:

- QT аралығының туа біткен немесе жүре пайда болғандығы құжат түрінде расталған ұзаруы бар;

- әсіресе, түзетілмеген гипокалиемия кезіндегі электролит теңгерімінің бұзылулары бар;

- клиникалық тұрғыдан елеулі брадикардиясы бар;

- клиникалық тұрғыдан елеулі, сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының төмендеуімен жүретін жүрек жеткіліксіздігі бар;

- анамнезінде симптоматикалық аритмиясы бар пациенттерге.

Моксифлоксацинді QT аралығын ұзартатын басқа препараттармен бір мезгілде қолданбау керек.

Клиникалық мәліметтердің шектеулілігіне байланысты, моксифлоксацинді бауыр функциясының бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) пациенттерге де және трансаминазалар деңгейлерінің қалыптың жоғарғы шегінен бес еседен артық жоғарылауы бар пациенттерге де қолдануға болмайды.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Анамнезінде хинолондар немесе фторхинолондары бар препараттарды қабылдаумен байланысты жағымсыз реакциялар дамыған пациенттерде моксифлоксацинді қолданбаған жөн. Пациенттерді моксифлоксацинмен емдеуді баламалы емдеу әдісі болмаған кезде және пайда мен қауіптің арақатынасын мұқият бағалағаннан кейін бастау керек. Моксифлоксацинмен емдеудің, әсіресе, ауырлық дәрежесі төмен инфекциялар кезіндегі пайдасын, ескертулер және сақтық шаралары бөлімінде берілген ақпаратты ескере отырып анықтау керек.

Ұзаққа созылатын, мүгедектікке әкелетін және әлеуетті қайтымсыз елеулі жағымсыз дәрілік реакциялар

Пациенттердің жасына және алдыңғы қауіп факторларына қарамастан, хинолондар мен фторхинолондарды қолданған емделушілерде әртүрлі, кейде бірнеше адам ағзасының жүйелеріне (қаңқа-бұлшықет, жүйке, психикалық жүйелер және сезім мүшелері) әсер ететін ұзаққа созылатын (бірнеше ай немесе жыл ішінде), мүгедектікке әкелетін және әлеуетті қайтымсыз елеулі жағымсыз дәрілік реакциялардың болғаны туралы хабарланған. Фторхинолондарды қабылдаумен байланысты ұзақ немесе мүгедектікке әкелетін жағымсыз реакциялардың белгілерін жоюға арналған тиімді деп танылған фармакологиялық емдеу әдістері жоқ. Кез келген маңызды жағымсыз реакцияның алғашқы белгілері мен симптомдары пайда болған кезде моксифлоксацин қабылдауды дереу тоқтату керек және симптомдарды мұқият бақылау үшін және жағымсыз реакциялардың одан әрі үдеуін болдырмау үшін дәрігерге жүгіну керек.

QTc аралығының ұзаруы және QTc аралығының ұзаруымен байланысты болуы ықтимал клиникалық жағдайлар

Моксифлоксацин кейбір пациенттерде электрокардиограммадағы (ЭКГ) QTc аралығын ұзартатыны анықталған. Клиникалық зерттеуде алынған ЭКГ мәліметтерін талдау кезінде, моксифлоксацинді қолданғанда QTc аралығының $6 \text{ мсек} \pm 26 \text{ мсек}$ құрайтын,

яғни, бастапқы мәндерімен салыстырғанда 1,4% ұзаруы байқалған. Ерлермен салыстырғанда, әйелдерде бастапқы QTc аралығы ұзынырақ болатындықтан, олар QTc аралығын ұзартатын препараттарға сезімталырақ болуы мүмкін. Егде жастағы пациенттер де препараттың QT аралығы ұзаруына қатысты әсерлеріне сезімталырақ болуы мүмкін.

Моксифлоксацинді қолданып жүрген пациенттерде калий деңгейлерін төмендетуге қабілетті дәрілік заттарды пайдаланғанда сақтық таныту қажет.

Моксифлоксацинді миокардтың жедел ишемиясы немесе QT аралығының ұзаруы сияқты аритмияға ізашар жағдайлары бар пациенттерде (әсіресе, әйелдер мен егде жастағы пациенттерде) сақтықпен қолдану керек, өйткені бұл қарыншалық аритмиялардың («пируэт» типті тахикардияны қоса) және жүректің тоқтап қалуының туындау қаупінің жоғарылауына алып келуі мүмкін. QT аралығының ұзару дәрежесі препараттың концентрациялары артқан сайын жоғарылай түсуі мүмкін. Осы себепті, ұсынылған дозасын арттырмау керек.

Егер моксифлоксацинмен емдеу кезінде жүрек аритмиясының белгілері туындаса, препаратты қабылдауды тоқтату және ЭКГ жасау керек.

Аса жоғары сезімталдық/аллергиялық реакциялар

Моксифлоксацинді қоса, фторхинолондарды пайдаланғанда, алғаш қолданғаннан кейін аса жоғары сезімталдық пен аллергиялық реакциялар байқалған. Анафилаксиялық реакциялар, тіпті алғаш қолданудан кейін де, өмірге қауіп төндіретін шокқа дейін үдеуі мүмкін. Аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакцияларының клиникалық көріністері туындаған жағдайда, моксифлоксацинді тоқтату және сәйкесінше емді (мысалы, шокты емдеуді) бастау керек.

Бауыр тарапынан ауыр бұзылулар

Моксифлоксацинді қолданғанда, бауыр жеткіліксіздігіне (өлімге соқтырған жағдайларын қоса) алып келуі ықтимал фульминантты гепатит жағдайлары байқалған. Сарғаюмен байланысты жылдам өрбитін астения, несептің күңгірттенуі, қан кетулерге немесе бауыр энцефалопатиясына бейімділік сияқты бауырдың фульминантты ауруының белгілері мен симптомдары туындаған жағдайда, пациенттерге емделуді жалғастыра алдында емдеуші дәрігерімен кеңесуді ұсыну қажет.

Бауыр дисфункциясының белгілері туындаған жағдайда, бауыр функциясына тестілер/зерттеулер жүргізу керек.

Терінің ауыр жағымсыз реакциялары

Моксифлоксацинді қолдану кезінде терінің ауыр жағымсыз реакциялары (TCR), соның ішінде уытты эпидермалық некролиз (TEN, сонымен қатар Лайелл синдромы деп аталатын), Стивенс-Джонсон синдромы (SJS) және өмірге қауіпті немесе өлімге әкелуі мүмкін жедел жайылған экзантематозды пустулез (AGEP), эозинофилия және жүйелік симптомдарымен дәрілік реакция (DRESS) туралы мәліметтер түсті. Препаратты тағайындау кезінде науқастарға терінің ауыр реакцияларының белгілері мен симптомдары туралы хабарлау және олардың жағдайын мұқият бақылау қажет. Егер мұндай реакцияларға тән белгілер мен симптомдар пайда болса, моксифлоксацин қабылдауды тез арада тоқтатып, балама емдеуді қарастырған жөн. Моксифлоксацин қолданумен байланысты пациентте SJS, TEN, AGEP немесе DRESS сияқты ауыр реакция туындаған жағдайда пациент болашақта моксифлоксацинмен емдеуді жалғастыра алмайды.

Құрысуларға бейім пациенттер

Хинолондардың құрысуларға түрткі болатыны белгілі. Оларды ОЖЖ тарапынан бұзылулары бар пациенттерде немесе құрысулардың туындауына бейімдеуге немесе құрысу шегін төмендетуге қабілетті басқа қауіп факторлары бар пациенттерде сақтықпен қолдану қажет. Құрысулар туындаған жағдайда, моксифлоксацинмен емдеуді тоқтату және тиісінше шараларды қолдану керек.

Шеткері нейропатия

Моксифлоксацинді қоса, хинолондарды қабылдап жүрген пациенттерде парестезияға, гипестезияға, дизестезияға немесе әлсіздікке алып келетін сенсорлық немесе сенсомоторлық полинейропатия жағдайлары туралы хабарланған. Моксифлоксацинмен емделіп жүрген пациенттерге, қайтымсыз жағдайдың дамуының алдын алу мақсатында, емдеуді жалғастыра алдында емдеуші дәрігерге ауыру, ашыту, шаншу, ұю немесе әлсіздік сияқты нейропатия симптомдары туралы айтуға кеңес беру қажет.

Психикалық реакциялар

Психикалық реакциялар, тіпті, моксифлоксацинді қоса, хинолондарды алғаш қолданғаннан кейін де туындауы мүмкін. Депрессия немесе психоздық реакциялар сирек жағдайларда суицидтік ойлар мен өз-өзіне зақым келтретін мінез-құлыққа, мысалы, суицид әрекеттеріне дейін үдеген.

Пациентте ондай реакциялар туындаған жағдайда, моксифлоксацинді қабылдауды тоқтату және тиісінше шараларды қолдану керек. Психикалық ауруға шалдыққан пациенттерде немесе анамнезінде психикалық ауру болған пациенттерде сақтық шараларын ескеру қажет.

Колитті қоса, антибиотикпен астасқан диарея

Моксифлоксацинді қоса, әсер ету ауқымы кең антибиотиктерді қолданғанда, антибиотикпен астасқан диарея (ААД) және жалғанжарғақшалы колит пен *Clostridium difficile*-мен астасқан диареяны қоса, антибиотикпен астасқан колит (ААК), байқалған, және әлсіз диареядан өлімге соқтыратын колитке дейінгі әр түрлі ауырлық дәрежесінде болуы мүмкін. Сондықтан, моксифлоксацинді қолдану кезінде немесе қолданғаннан кейін туындаған ауыр диареясы бар пациенттерде аталған диагноздың мүмкіндігін қарастыру маңызды. ААД немесе ААК күдіктенген немесе расталған жағдайда, моксифлоксацинді қоса, бактерияға қарсы дәрілермен ағымдағы емді тоқтату, және тез арада сәйкесінше емдеу шараларын қолдану керек. Бұдан өзге, инфекцияның берілу қаупін азайту үшін, оны бақылауға алудың сәйкесінше шараларын қолдану керек. Ауыр диареясы бар пациенттерге перистальтиканы бәсеңдететін препараттарды қолдануға болмайды.

Гравис миастениясы бар пациенттер

Моксифлоксацинді гравис миастениясы бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек, өйткені моксифлоксацин аталған аурудың симптомдарын өршітуі мүмкін.

Сіңірдің қабынуы, сіңірдің үзілуі

Моксифлоксацинді қоса, хинолондармен емдеу кезінде сіңірдің (әсіресе, Ахилл сіңірінің) қабынуы мен кейде екіжақты үзілуі, тіпті, емдеу басталғаннан кейін 48 сағат ішінде және емдеу аяқталғаннан кейін бірнеше ай өткен соң да туындауы мүмкін. Тендинит пен сіңірдің үзілуінің даму қаупі егде жастағы пациенттерде және кортикостероидтарды бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде жоғарылай түседі. Кортикостероидтар мен фторхинолондарды бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек. Тендиниттің алғашқы белгілері пайда болған кезде (мысалы, ауырсынатын ісіну, қабыну) левофлоксацинді қабылдауды тоқтатып, баламалы емдеуді қарастыру керек. Зардап шеккен аяқ-қолды тиісті түрде емдеу керек (мысалы, аяқтың иммобилизациясы). Тендинопатияның белгілері пайда болған кезде кортикостероидтарды қолдануға болмайды.

Аорта аневризмасы және аорта қатпарлануы, жүрек қақпақшасының регургитациясы/жеткіліксіздігі

Эпидемиологиялық зерттеулерде фторхинолондар қабылдағаннан кейін, әсіресе егде жастағы пациенттерде аневризма дамуының және аорта қатпарлануының және митралдық қақпақшаның регургитациясының даму қаупі жоғары екені хабарланды.

Фторхинолондарды қабылдаған пациенттерде аневризманың дамуы және аорта қатпарлануы, кейде үзілумен асқынған (өліммен аяқталған жағдайларды қоса), регургитация/жүрек қақпақшасының жеткіліксіздігі туралы хабарламалар алынды.

Фторхинолондарды пайда/қауіп ара қатынасын мұқият бағалағаннан және анамнезінде аневризмасы немесе туа біткен жүрек қақпақшасының ақауы бар не аневризма және/немесе аорта қатпарлануы немесе жүрек қақпақшасының ауруы бар пациенттерде терапияның басқа болжамды нұсқаларын қарастырғаннан кейін ғана қолдану керек, сондай-ақ қауіптің басқа факторлары немесе дамуына бейімдейтін жай-күйі бар пациенттерде:

- сонымен бірге аневризма және аорта қатпарлануы және жүрек қақпақшасының регургитациясы/жеткіліксіздігі (мысалы, Марфан синдромы немесе Элерс-Данлос синдромы, Тернер синдромы, Бехчет ауруы, гипертония, ревматоидты артрит сияқты дене кер тiнiнiң патологиясы) немесе

- аорта аневризмасы және қатпарлануы (мысалы, Такаясу артериті немесе алып жасушалы артерит немесе белгілі атеросклероз немесе Шегрен синдромы сияқты тамырлы аурулар) немесе

- жүрек қақпақшасының регургитациясы/жеткіліксіздігі (мысалы, инфекциялық эндокардит).

Жүйелі кортикостероидтарды бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде аневризманың және аорта қатпарлануының дамуы және оның ажырау қауіпі жоғарылауы мүмкін.

Кенеттен іш, кеуде немесе арқа ауырған жағдайда, пациенттер дереу жедел жәрдем бөлімінің дәрігеріне жүгінуі керек.

Пациенттерге жедел енгізу, алғаш рет жүрек соғысының жиілігі күшейгенде, сондай-ақ іш қуысының немесе аяқ-қолдардың ісінуі дамыған жағдайда дереу медициналық көмекке жүгіну ұсынылады.

Бүйрек функциясының бұзылыстары бар пациенттер

Егер бүйрек функциясының бұзылуы бар, егде жастағы пациенттер сұйықтық тұтынылуының жеткілікті деңгейін ұстап тұруға қабілетсіз болса, оларға моксифлоксацинді сақтықпен қолдану керек, өйткені сусыздану бүйрек жеткіліксіздігінің даму қауіпін арттыруы мүмкін.

Көрудің бұзылулары

Көру бұзылған немесе көз тарапынан кез келген әсерлер туындаған жағдайда, тез арада дәрігерге қаралу керек.

Дисгликемия

Барлық хинолондар үшін жағдайдағы сияқты, гипергликемияны да, гипогликемияны да қоса алғанда, қандағы глюкоза деңгейлерінің бұзылулары туралы хабарланған. Моксифлоксацинді қолданып жүрген пациенттерде, дисгликемия көбінесе диабеті бар, пероральді гипогликемиялық препаратпен (мысалы, сульфонилмочевина препаратымен) немесе инсулинмен бір мезгілде ем қабылдаған егде жастағы пациенттерде туындаған. Диабеті бар пациенттерге қандағы глюкоза деңгейлерін бақылау ұсынылады.

Фотосезімталдық реакцияларының профилактикасы

Хинолондарды қолданғанда фотосезімталдық реакциялары байқалады. Алайда, зерттеулер, моксифлоксацин үшін фотосезімталдықтың туындау қауіпі төмен екендігін көрсетті. Дегенмен, пациенттерге моксифлоксацинмен емделу кезінде УК-сәуледен немесе ұзақ уақыт және/немесе күн сәулесінің күшті әсерінен қорғануға кеңес беру қажет (4.8 бөлімді қараңыз).

Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа тапшылығы бар пациенттер

Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа тапшылығы бар немесе ол отбасылық анамнезінде болған пациенттер хинолондармен емдеу кезінде гемолиздік реакциялардың дамуына бейім болып табылады. Сондықтан, ондай пациенттерде моксифлоксацинді қолданғанда сақтық таныту керек.

Кіші жамбас ағзаларының қабыну ауруы бар пациенттер

Кіші жамбас ағзаларының асқынған қабыну ауруы (мысалы, тубоовариальді немес жамбастың абсцесімен байланысты) бар, вена ішіне енгізу арқылы емдеу қажет деп

есептелетін пациенттерге, Моксикум препаратының таблеткаларын қабылдау ұсынылмайды.

Жамбас ағзаларының қабыну ауруы фторхинолондарға төзімді *Neisseria gonorrhoeae* микроорганизмдерінен туындауы мүмкін. Сондықтан, ондай жағдайларда, егер гонококктардың моксифлоксацинге төзімділігін жоққа шығару мүмкін болмаса, моксифлоксацинмен эмпирикалық ем басқа қолайлы антибиотикті (мысалы, цефалоспоринді) қолданумен бір мезгілде жүргізілуі тиіс. Егер 3 күн емдеуден соң клиникалық жақсару байқалмаса, емдеу қайта қарастырылуы тиіс.

Тері мен жұмсақ тіндердің асқынған инфекциялары бар пациенттер

Күйіктен болған жаралардың, фасцииттің ауыр инфекцияларын және остеомиелитпен жүретін диабеттік табан синдромы кезіндегі инфекцияларды емдеу үшін моксифлоксацинді вена ішіне қолданудың клиникалық тиімділігі анықталған жоқ.

Биологиялық тестілердің нәтижелеріне әсері

Моксифлоксацинмен емдеу микобактериялардың көбеюін бәсеңдету арқылы, моксифлоксацинді қабылдап жүрген пациенттерде жалған теріс нәтижелердің алынуына алып келе отырып, *Mycobacterium* spp. анықтауға арналған өсірінді тестісін жүргізуге әсер етуі мүмкін.

МРАС инфекциялары бар пациенттер

Моксифлоксацин метициллин-резистентті алтын түстес стафилококктан (МРАС) туындаған инфекцияларды емдеу үшін ұсынылмайды. МРАС туғызған инфекцияға күдіктенген немесе расталған жағдайда, бактерияға қарсы қолайлы дәрімен емдеуді бастау керек.

Балалар

Жас жануарларда шеміршек тініне жағымсыз әсерлеріне байланысты, моксифлоксацинді балалар мен <18 жас шамасындағы жасөспірімдерде қолдануға болмайды.

Қосымша заттар

Препараттың құрамында үлбірлі қабықпен қапталған бір таблеткасында 1 ммольден аз натрий бар, яғни іс жүзінде «натрийсіз» деуге болады.

4.5 Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Моксифлоксациннің QT аралығы ұзаруына және QTc аралығын ұзартуға қабілетті басқа дәрілік заттардың аддитивтік әсер етуі мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды. Бұл «пируэт» типті тахикардияны қоса, қарыншалық аритмиялардың даму қаупін арттыруы мүмкін. Соның салдары ретінде, моксифлоксацинді төменде атап келтірілген дәрілік заттардың кез келгенімен қабылдау қарсы көрсетілімді:

- аритмияға қарсы IA класты препараттар (мысалы, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
 - аритмияға қарсы III класты препараттар (мысалы, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
 - психозға қарсы препараттар (мысалы, фенотиазиндер, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
 - трициклдық антидепрессанттар;
 - микробқа қарсы кейбір препараттар (саквинавир, спарфлоксацин, вена ішіне енгізуге арналған эритромицин, пентамидин, безгекке қарсы препараттар, әсіресе галофантрин);
 - кейбір антигистаминдік препараттар (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- басқа да (цизаприд, вена ішіне енгізуге арналған винкамин, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин қандағы калий деңгейін төмендетуі мүмкін препараттарды (мысалы, ілмектік және тиазидтік диуретиктер, кортикостероидтар, амфотерицин В, іш жүргізгіштер (жоғары дозалары)) немесе клиникалық тұрғыдан елеулі брадикардияны емдеуге арналған препараттарды қабылдап жүрген пациенттерде, сондай-ақ, клизманы пайдаланатын пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс.

Құрамында эквивалентті немесе үшвалентті катиондар бар препараттарды (мысалы, құрамында магний немесе алюминий бар антацидтерді, таблеткалар түріндегі диданозинді, сукральфатты және құрамында темір немесе мырыш бар препараттарды) қолданулар мен моксифлоксацинді қолдану арасында 6 айға жуық аралықты сақтау керек.

Белсендірілген көмірді моксифлоксациннің 400 мг пероральді дозасымен бір мезгілде қабылдау препараттың сіңірілуінің айқын түрде орын алмауына және препараттың жүйелі жетімділігінің 80%-дан астам төмендеуіне алып келген. Осы себепті, аталған препараттарды бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды (артық дозаланған жағдайлардан басқасында).

Дені сау еріктілерде қайта қолданылғаннан кейін моксифлоксацин дигоксиннің C_{max} мәндерін шамамен 30%-ға арттырып, дигоксиннің AUC мәндеріне немесе ең төменгі концентрациясына әсер етпеген. Дигоксинен қолданғанда сақтық шараларын қадағалау талап етілмейді.

Диабеті бар еріктілерге жүргізілген зерттеулерде, моксифлоксацин мен глибенкламидті бір мезгілде ішу арқылы қолдану ең жоғарғы концентрацияларының глибенкламидтің плазмадағы шамамен 21%-ға төмендеуіне алып келген. Глибенкламид пен моксифлоксациннің бірігуі теориялық тұрғыдан, елеусіз және қысқамерзімді гипергликемияға алып келуі мүмкін. Дегенмен, глибенкламид үшін байқалған фармакокинетикалық өзгерістер фармакодинамикалық параметрлерінің (қандағы глюкоза деңгейі, инсулин деңгейі) өзгерістеріне алып келмеген. Сондықтан, моксифлоксацин мен глибенкламид арасында клиникалық тұрғыдан маңызды өзара әрекеттесулер байқалмаған.

Халықаралық қалыптасқан қатынастар (ХҚҚ) өзгерістері

Бактерияға қарсы препараттарды, әсіресе фторхинолондарды, макролидтерді, тетрациклиндерді, ко-тримоксазолды және кейбір цефалоспориндерді қабылдаған пациенттерде пероральді антикоагулянттар белсенділігінің жоғарылаған жағдайлары көп болғаны хабарланды. Инфекциялық- қабыну жағдайлары, пациенттің жас шамасы және жалпы денсаулық жағдайы қауіп факторлары болып табылады. Осы жағдайларға байланысты, ХҚҚ бұзылуының себебі – инфекциядан немесе емдеуден туындағандығын бағалау қиын. Сақтық шарасы ХҚҚ жиірек бақылау болып табылады. Қажет болған жағдайда, пероральді антикоагулянттардың дозасын тиісінше түзету керек.

Клиникалық зерттеулерден моксифлоксацинді ранитидинмен, пробенецидпен, пероральді контрацептивтермен, кальций қоспаларымен, парентеральді қолданылатын морфинмен, теofilлинмен, циклоспоринмен немесе итраконазолмен бір мезгілде қолданғаннан кейінгі өзара әрекеттесулер анықталған жоқ.

Адамдағы P450 цитохромы ферменттерін *in vitro* зерттеулер жоғарыда айтылғандарды растады. Осы нәтижелерді ескерсек, P450 цитохромының ферменттері арқылы метаболизмдік өзара әрекеттесуінің ықтималдығы аз болып табылады.

Тамақпен өзара әрекеттесуі

Моксифлоксацин сүт өнімдерін қоса, тамақпен клиникалық тұрғыдан елеулі өзара әрекеттестікке түспейді.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Моксифлоксациннің адамда жүктілік кезіндегі қауіпсіздігі бағаланған жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер тұқым өрбітуге уыттылығын көрсетті (5.3 бөлімді қараңыз). Адам үшін ықтимал қауіп белгісіз. Эксперименттер көрсеткендей, жас жануарлардың өсу кезеңінде фторхинолондардың буын шеміршектерін зақымдауы қауіпіне және кейбір фторхинолондарды қабылдаған балалардағы буындардың қайтымды зақымдануларының сипатталған жағдайларына байланысты, моксифлоксацин жүкті әйелдерде қолданылмауы тиіс (4.3 бөлімді қараңыз).

Лактация

Әйелдерде лактация және бала емізу кезінде қолданылуы туралы мәліметтер жоқ. Клиникаға дейінгі мәліметтер, моксифлоксациннің аздаған мөлшері емшек сүтіне бөлініп шығатынын көрсетеді. Әйелдерде қолданылуы туралы мәліметтердің жоқтығына және эксперименттер көрсеткендей, жас жануарлардың өсу кезеңінде фторхинолондардың буын шеміршектерін зақымдауы қаупіне байланысты, моксифлоксацинмен емдеу кезінде бала емізу қарсы көрсетілімді (4.8 бөлімді қараңыз).

Фертильділік

Жануарларға жүргізілген зерттеулер фертильділіктің бұзылғанын көрсетпейді (5.3 бөлімді қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне әсері

Моксифлоксациннің автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне әсерін зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда, моксифлоксацинді қоса, фторхинолондар, ОЖЖ тарапынан реакциялардың бұзылуына (мысалы, бас айналуына, жедел, өтпелі көрмей қалуға) немесе қысқамерзімді жедел естен тануға (талып құлаудың) байланысты, пациенттің автокөлік немесе механизмдерді басқару қабілетінің бұзылуына алып келуі мүмкін. Пациенттерге автокөлік немесе механизмдерді басқарудың алдында моксифлоксацинге реакцияны қадағалауға кеңес беру қажет.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялардың жиілік параметрлері келесі тәртіппен анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10000$, бірақ $< 1/1000$); өте сирек ($< 1/10000$); жиілігі белгісіз⁺ (қолда бар мәліметтер бойынша баға беру мүмкін емес).

Жүрек айнуы мен диареядан басқа жағымсыз реакциялардың барлығы 3% аз жиілікпен кездескен.

Ағзалардың жіктеу жүйесі (MedDRA)	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек	Белгісіз
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Бактериялардың немесе микоздың резистенттілігіне байланысты суперинфекциялар, мысалы, оральді немесе қынаптық кандидоз				

Қанайналым және лимфа жүйесінің бұзылулары		Анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, эозинофилия, протромбиндік уақыттың ұзаруы және халықаралық қалыптасқан қатынастың артуы		Протромбин деңгейлерінің жоғарылауы және халықаралық қалыптасқан қатынастың азаюы, агранулоцитоз, панцитопения	
Иммундық жүйенің бұзылуы		Аллергиялық реакциялар	Анафилаксиялық реакциялар, оның ішінде өмірге өте сирек қауіп төндіретін анафилаксиялық шок, аллергиялық / ангионевроздық ісіну, оның ішінде көмейдің ісінуі (Ықтимал түрде өмірге қауіп төндіретін)		
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар				Антидиуретикалық гормонның талапқа сай емес секреция синдромы	
Зат алмасу мен тамақтанудың бұзылуы		Гиперлипидемия	Гипергликемия, гиперурикемия	Гипогликемия, гипогликемиялық кома	
Психикалық бұзылыстар*		Мазасыздық, психомоторлық белсенділіктің жоғарылауы/ козу	Эмоционалды тұрақсыздық, депрессия (өте сирек жағдайларда суицидтік идеялары/ойлары немесе суицидтік әрекеттері сияқты өзін-өзі зақымдауға бейімділікпен көрінуі мүмкін),	Өзін-өзі танымауы, психоздық реакциялар (өте сирек жағдайларда суицидтік идеялары/ойлары немесе суицидтік әрекеттері сияқты дене мүшесін зақымдауға дейін күшеюі мүмкін)	

			елестеулер, делирий.		
Жүйке жүйесінің бұзылуы*	Бас ауыру, бас айналу	Парестезиялар/ дизестезиялар, дәм сезудің бұзылуы, оның ішінде агевзия (өте сирек жағдайларда дәм сезгіштігінің жоғалуы), сананың шатасуы және бағдардан адасу, ұйқының бұзылуы (көбінесе ұйқысыздық), тремор, бас айналу, ұйқышылық	Гипостезия, аносмияны қоса, иіс сезудің бұзылуы, патологиялық түс көру, қимыл-қозғалыс үйлесімінің бұзылуы (негізінен бас айналу немесе вертиго салдарынан жүріс-тұрыстың бұзылуын қоса), құрысулар (ауқымды құрысу ұстамаларын қоса), назардың бұзылуы, сөйлеудің бұзылуы, амнезия, шеткері нейропатия және полинейропатия	Гиперестезия	
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		Көрудің бұзылуы, оның ішінде диплопия және көрудің бұлыңғырлануы (әсіресе ОЖЖ тарапынан реакциялармен қосылған)	Фотофобия	Көрудің транзиторлы жоғалуы, әсіресе ОЖЖ тарапынан реакциялармен қосылған, увеит және нұрлы қабықтың екі жақты жедел трансиллюминациясы	
Есту және тепе-теңдік ағзалары тарапынан бұзылулар*			Құлақтағы шуыл, есту қабілетінің төмендеуі, оның ішінде керендік (әдетте қайтымды)		

Жүрек тарапынан бұзылулар	Гипокалиемиясы бар пациенттерде QT аралығының ұзаруы	QT аралығының ұзаруы, жүректің соғуы, тахикардия, жүрекше фибрилляциясы, стенокардия	Қарыншалық тахиаритмиялар, естен тану (оның ішінде жедел және қысқа мерзімді естен тану)	Анықталмаған аритмиялар, «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардия, жүректің тоқтап қалуы	
Қантамырлар тарапынан бұзылулар		Вазодилатация	Гипертензия, гипотензия	Васкулит	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары тарапынан бұзылулар		Ентігу, оның ішінде демікпелі ахуал			
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Жүрек айнуы, құсу, асқазан-ішек жолының және іштің ауыруы, диарея	Тәбеттің төмендеуі және ас ішу, іш қату, диспепсия, метеоризм, гастрит, қандағы амилаза деңгейінің жоғарылауы	Дисфагия, стоматит, антибиотикпен астасқан колит (оның ішінде өте сирек жағдайларда өмірге қауіп төндіретін асқынулармен астасқан жалған жарғақшалы колит)		
Бауыр және өт жолдары тарапынан бұзылулар	Қандағы трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы	Бауыр функциясының бұзылуы, оның ішінде лактатдегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы, билирубин, гамма-глутамил-трансфераза және сілтілі фосфатаза деңгейлерінің жоғарылауы	Сарғаю, гепатит (басым холестаздық)	Өмірге қауіп төндіретін бауыр жеткіліксіздігіне, соның ішінде өліммен аяқталуға тікелей алып келетін шұғыл дамыған гепатит	
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар		Қышыну, бөртпе, есекжем, терінің құрғауы		Буллездік тері реакциялары, мысалы, Стивенс-Джонсон синдромы немесе уытты эпидермолиз	Жедел жайылған экзантематозды пустулез (AGEP), эозинофилымен

				(Ықтимал түрде өмірге қауіп төндіретін)	және жүйелік симптомдарымен дәрілік реакция (DRESS), тұрақты дәрілік бөртпе, фотосезімталдық реакциялары
Бұлшықет және дәнекер тіндері тарапынан бұзылулар*		Артралгиялар, миалгиялар	Тендинит, бұлшықет тонусының көтерілуі және бұлшықеттік құрысулар, бұлшықет әлсіздігі	Сіңірдің үзілуі, артрит, бұлшықеттердің сіресуі, Гравис миастениясы симптомдарының өршуі	Қаңқа бұлшықеттерінің жедел некрозы
Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар		Дегидратация	Бүйрек функциясының бұзылуы (оның ішінде мочевина мен қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы), бүйрек жеткіліксіздігі		
Жалпы сипаттағы асқынулар және енгізу орнындағы реакциялар*		Хал-жағдайының нашарлауы (негізінен астения және жалпы дімкәстік), ауырсынумен байланысты жағдайлар (оның ішінде арқаның, кеуденің, жамбас аймағының және аяқ-қолдың ауыруы), терлеу	Ісіну		

* Адам ағзасының әртүрлі, кейде бірнеше жүйелеріне және сезім мүшелеріне әсер ететін (тендинит, сіңірдің үзілуі, артралгия, аяқ-қол ауыруы, жүріс-тұрыстың бұзылуы, парестезиямен, шаршау, психиатриялық симптомдар, есте сақтау, ұйқы, есту, көру, дәм мен иіс сезу бұзылыстарымен байланысты нейропатия сияқты жағымсыз реакцияларды қоса алғанда)

ұзаққа созылатын (бірнеше ай немесе жылдарға созылатын), мүгедектікке әкелетін, әлеуетті қайтымсыз ауыр жағымсыз дәрілік реакциялардың дамуы туралы хабарламалар алынды, кейбір жағдайларда алдыңғы қауіп факторларының болуына қарамастан. (4.4 бөлімін қараңыз). Осы жағымсыз реакциялардың бөлігі ретінде бірқатар психиатриялық симптомдар пайда болуы мүмкін, олар ұйқының бұзылуы, мазасыздық, үрейлі шабуылдары, абыржу немесе депрессияны қамтуы мүмкін, бірақ олармен шектелмейді. Фторхинолондарды қабылдаумен байланысты ұзақ мерзімді немесе мүгедектікке әкелетін жағымсыз реакциялардың белгілерін жоюда тиімді деп танылған фармакологиялық емдеу әдістері жоқ. Бұл ұзақ мерзімді, мүгедектікке әкелетін және елеулі қайтымсыз ауыр дәрілік реакциялардың жиілігін қолда бар деректерді пайдалана отырып дәл бағалау мүмкін емес, бірақ дәрілік заттардың қауіпсіздігі туралы есептердегі деректер жиіліктің кем дегенде 1/1000-нан 1/10000-ға дейін екенін көрсетеді (бұл сирек кездесетін жағдайлар санатына сәйкес келеді).

** Фторхинолондарды қабылдайтын пациенттерде кейде үзілумен (соның ішінде өліммен аяқталумен) асқынған аневризманың және аорта қатпарлануының, сондай-ақ жүрек қақпақшаларының кез келгенінің регургитациясының/дәрменсіздігінің жағдайлары тіркелген (4.4 бөлімін қараңыз).

Басқа фторхинолондармен емдегеннен кейін мынадай жағымсыз реакциялар туындауының өте сирек жағдайлары туралы хабарланды; бұл әсерлер моксифлоксацинмен емдеу кезінде де туындауы мүмкін: бассүйекішілік қысымның жоғарылауы (оның ішінде мидың жалған ісігі), гипернатриемия, гиперкальциемия, гемолиздік анемия.

Күдік тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар

ДП «пайда – қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейінгі жағымсыз реакциялары туралы хабарлау маңызды болып табылады. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК» <http://www.ndda.kz>

және/немесе «RIN Pharm» (РИН Фарм) ЖШС, Алматы, Сүйінбай даңғ., 222Б

4.9 Артық дозалану

Байқаусызда артық дозаланған жағдайда, айрықша қарсы тұру шаралар қолдану қажет емес. Артық дозалану жағдайында симптоматикалық ем жүргізу керек. QT аралығы ұзаруы мүмкіндігіне байланысты, ЭКГ бақылауы жүргізілуі керек. Белсендірілген көмір мен 400 мг дозадағы моксифлоксацинді бір мезгілде ішке қабылдағанда, препараттың жүйелі жетімділігі 80%-дан артыққа төмендейді. Сіңірілуінің бастапқы сатыларында белсендірілген көмірді қолдану, ішу арқылы артық дозаланған жағдайда моксифлоксациннің жүйелі әсерінің шамадан тыс жоғарылауын болдырмау үшін пайдалы болуы мүмкін.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған бактерияға қарсы препараттар. Микробқа қарсы препараттар – хинолон туындылары. Фторхинолондар. Моксифлоксацин.

АТХ коды: J01MA14

Моксифлоксацин грамоң және грамтеріс организмдердің кең ауқымына қарсы *in vitro* белсенділікке ие.

Моксифлоксациннің бактерицидтік әсеріне бактериялық ДНҚ репликациясы, транскрипциясы және репарациясы үшін қажетті топоизомераза II екі типінің де (ДНҚ-гираза мен топоизомераза IV) тежелуі түрткі болады. Моксифлоксацин құрылымындағы C8-метокси-топ C8-H-тобымен салыстырғанда, грамоң микроорганизмдерге қарсы белсенділікті арттыратындығы және резистентті грамоң бактериялардың селекциясы

мутанттарының дамуының төмендеуіне ықпал ететіндігі анықталды. Құрылымында С-7 қалпындағы жоғары көлемді бициклоаминдік орынбасудың болуы белгілі бір грамоң бактериялардағы *norA* немесе *pmrA* гендерімен байланысты белсенді эфлюксті болдырмайды.

Фармакодинамикалық зерттеулер, бактерицидтік белсенділігі концентрациясына тәуелді екендігін көрсетті. Ең төменгі бактерицидтік концентрациялары (ЕТБК) ең төменгі тежегіштік концентрациялары (ЕТТК) ауқымында болған.

Адамның ішек флорасына әсері

Еріктілерде моксифлоксацинді ішу арқылы қабылдағаннан кейін ішек флорасының келесі өзгерістері байқалған: анаэробты *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. және *Peptostreptococcus* spp. мөлшерлері сияқты, *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., және *Klebsiella* spp. мөлшерлері азайған. *Bacteroides fragilis* мөлшері артқан. Аталған өзгерістер екі апта ішінде қалпына оралған.

Резистенттілігінің даму механизмі

Пенициллиндерге, цефалоспориндерге, аминогликозидтерге, макролидтерге және тетрациклиндерге резистенттіліктің дамуына алып келетін механизмдер, моксифлоксациннің бактерияға қарсы белсенділігімен интерференцияланбайды. Өтуіне бөгеттер (әдетте, *Pseudomonas aeruginosa* үшін) сияқты резистенттілік дамуының басқа механизмдері және эфлюкс механизмдері де моксифлоксацинге сезімталдыққа ықпал етуі мүмкін.

In vitro зерттеулерде моксифлоксацинге резистенттілік II типті топоизомеразалардың екеуіндегі, ДНҚ-гираза мен топоизомераза IV нысана сайттарындағы бірізді мутациялар үдерісі жолымен жүре пайда болады. Моксифлоксацин грамоң микроорганизмдердегі белсенді эфлюкс механизмдері үшін әлсіз субстрат болып табылады.

Басқа фторхинолондармен айқаспалы резистенттілігі байқалады. Алайда, моксифлоксацин топоизомеразаның екеуін де - II және IV - кейбір грамоң бактерияларда бірдей белсенділікпен тежейтіндіктен, ондай бактериялар басқа хинолондарға резистентті, бірақ моксифлоксацинге сезімтал болуы мүмкін.

Шектік мәндері

Клиникалық ЕТТК және EUCAST (01.01.2011) сәйкес дискілік әдіспен анықтау нәтижелерінің шектік мәндері:

Микроорганизм	Сезімтал	Резистентті
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 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</i> , А, В, С, G топтары	≤ 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
Түріне тән емес шектік мәндері *	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

* Түріне тән емес шектік мәндері көбінесе, фармакокинетикалық/фармакодинамикалық мәліметтердің негізінде анықталды және белгілі бір түрлер арасында ЕТТК мәндері таралуына тәуелсіз болып табылады. Аталған мәндер, түріне тән емес шектік мәндері анықталмаған

түрлер үшін ғана қолданылады, және интерпретациялау критерийлері белгісіз болып қалатын түрлер үшін қолданылмайды.

Микробиологиялық сезімталдық

Белгілі бір штамдар үшін жүре пайда болған резистенттіліктің таралуы географиялық аймағына байланысты және уақыт өте келе өзгеше болуы мүмкін. Осыған орай, штамның сезімталдығын тестілеу кезінде, әсіресе, ауыр инфекцияларды емдеуде, резистенттілік туралы жергілікті ақпараттардың болғаны дұрыс. Қажет болса, төзімді штамдардың таралуы туралы жергілікті ақпарат болған және дәрілік затты қолданудың пайдасы, кем дегенде, кейбір инфекцияларға қатысты күдік туғызған жағдайларда, сарапшының кеңесіне жүгіну қажет.

Әдетте сезімтал түрлер:

- аэробты грамоң микроорганизмдер - *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus** (метициллин-сезімтал), *Streptococcus agalactiae* (В тобы), *Streptococcus milleri** тобы (*S. anginosus*, *S. constellatus* және *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes** (А тобы), *Streptococcus viridans* тобы (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*);

- аэробты грамтеріс микроорганизмдер - *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**;

- анаэробты микроорганизмдер - *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp.;

- «басқа» микроорганизмдер - *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae**, *Chlamydia trachomatis**, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae**.

Жүре пайда болған резистенттілік мәселесі өзекті түрлер:

- аэробты грамоң микроорганизмдер - *Enterococcus faecalis**, *Enterococcus faecium**, *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентті)⁺;

- аэробты грамтеріс микроорганизмдер - *Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli*[#], *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*[#], *Klebsiella oxytoca*, *Neisseria gonorrhoeae*⁺, *Proteus mirabilis**

- анаэробты микроорганизмдер - *Bacteroides fragilis**, *Peptostreptococcus* spp.*

Табиғаты жағынан резистентті микроорганизмдер:

- аэробты грамтеріс микроорганизмдер - *Pseudomonas aeruginosa*.

* Клиникалық зерттеулерде сезімтал штамдарда бекітілген қолданылу көрсетілімдері кезінде қанағаттанарлық белсенділігі көрсетілген.

[#] Бета-лактамазаларды өндіретін кең ауқымды штамдар да көбіне, фторхинолондарға резистенттілікті иеленеді.

⁺ Бір немесе бірнеше елде резистенттіліктік деңгейі > 50%.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Ішу арқылы қабылдағаннан кейін моксифлоксацин жылдам және толығымен дерлік сіңіріледі. Абсолюттік биожетімділігі шамамен 91%-ға дейін құрайды.

Фармакокинетикасы бір реттік 50-800 мг дозалары ауқымында және 10 күн бойы тәулігіне 1 рет 600 мг дейінгі дозалары ауқымында дозасына тәуелді болып табылады.

Ішу арқылы қабылданған 400 мг дозасынан кейін, ең жоғарғы 3,1 мг/л концентрациясына қабылдағаннан кейінгі 0,5-4 сағат ішінде жетеді. Плазмадағы тепе теңдік жағдайындағы ең жоғарғы және ең төменгі концентрациялары (тәулігіне 1 рет 400 мг) сәйкесінше 3,2 және 0,6 мг/л құрады. Препараттың дозалану ауқымы шегіндегі тепе теңдік жағдайындағы әсері алғашқы дозасынан кейінгісіне қарағанда шамамен 30%-ға жоғары.

Таралуы

Моксифлоксацин қантамыр арнасынан тыс өте жылдам таралады; 400 мг дозасын қабылдағаннан кейін AUC мәні 35 мг·сағ/л екені байқалады. Таралуының тепе тең көлемі

(Vss) 2 л/кг жуықты құрайды. *In vitro* және *ex vivo* эксперименттер ақуыздармен байланысу дәрежесі 40-42%-ға жуық екенін көрсетті, ол препараттың концентрациясына тәуелді емес. Моксифлоксацин көбінесе қан сарысуы альбуминімен байланысады.

Ең жоғарғы концентрациялары моксифлоксациннің бір реттік 400 мг пероральді дозасын қолданғаннан кейін плазмада, сілекейде, күлбіреуіктердің сұйықтықтарында, бронхтардың шырышты қабығында, альвеолалардың макрофагтарында, эпителий қабатының сұйықтықтарында, үстіңгі жақсүйек қойнауларында, торлы сүйек қойнауларында, мұрын полиптерінде, интерстициальді сұйықтықтарда, әйелдердің жыныс жүйесінде байқалған.

Биотрансформациясы

Моксифлоксацин биотрансформацияның II фазасынан өтеді және бүйрек арқылы және өтпен/нәжіспен өзгеріссіз күйінде, сондай-ақ, сульфоқосылыс (M1) пен глюкуронид (M2) түрінде шығарылады. M1 мен M2 адамдағы бірден-бір елеулі метаболиттері болып табылады; екі метаболиті де микробиологиялық тұрғыдан белсенді емес.

I фазадағы клиникалық зерттеулерде және *in vitro* зерттеулерде P450 цитохромы ферменттерінің қатысуымен I фазадағы биотрансформацияға ұшырайтын басқа препараттармен метаболизмдік фармакокинетикалық өзара әрекеттесулері байқалған жоқ. Тотығу метаболизмінің белгілері жоқ.

Элиминациясы

Моксифлоксацин қан плазмасынан жартылай шығарылуының терминальді кезеңінің 12 сағатқа жуық орташа мәнімен шығарылады. 400 мг дозасын қабылдағаннан кейінгі орташа болжамды жалпы клиренсі 179-дан 246 мл/минутқа дейін құрайды. Бүйректік клиренсі шамамен 24-53 мл/минутты құрады, бұл препараттың бүйректен ішінара өзекшелік кері сіңірілуін көрсетеді.

400 мг дозасын қабылдағаннан кейін несепте (өзгермеген зат үшін 19%-ға жуық, M1 үшін 2,5%-ға жуық және M2 үшін 14%-ға жуық) және нәжісте анықталуы (өзгермеген зат үшін 25%-ға жуық, M1 үшін 36%-ға жуық және M2 үшін анықталмауы) жалпы алғанда шамамен 96% құрады.

Моксифлоксацинді ранитидинмен немесе пробенецидпен бір мезгілде қолдану бастапқы затының бүйректік клиренсін өзгерткен жоқ.

Дозаға тәуелділік (тәуелсіздік)

Қатысты емес.

Фармакокинетикалық-фармакодинамикалық тәуелділік

Егде жастағы пациенттер және дене салмағы аз пациенттер

Дене салмағы аз, дені сау еріктілер (мысалы, әйелдерде) мен егде жастағы еріктілерде дәрінің қан плазмасындағы жоғарырақ концентрациялары байқалған.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде (креатинин клиренсі > 20 мл/мин/1,73 м² пациенттерді қоса) моксифлоксациннің фармакокинетикалық сипаттамаларында айтарлықтай айырмашылық жоқ. Бүйрек функциясы төмендеген кезде M2 метаболитінің (глюкуронид) концентрациялары 2,5 есе жоғарылайды (< 30 мл/мин/1,73 м² креатинин клиренсі кезінде).

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А, В кластары) бар пациенттерде осы кезге дейін жүргізілген фармакокинетикалық зерттеулердің негізінде, дені сау еріктілермен салыстырғанда, қандай-да бір айырмашылықтардың бар екендігін анықтау мүмкін емес. Бауыр функциясының бұзылуы M1 қан плазмасындағы әсерінің жоғарырақ болуымен байланысты болды, ал бастапқы затының әсері дені сау еріктілердегі әсерімен ұқсас болды. Моксифлоксациннің клиникада бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде қолданылу тәжірибесі жеткіліксіз болып табылады.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Гемопозддік жүйеге қатысты әсерлері (эритроциттер мен тромбоциттер мөлшерінің аздап төмендеуі) егеуқұйрықтар мен маймылдарда байқалған. Басқа хинолондарды қолданғандағы сияқты, гепатоуыттылығы (бауыр ферменттері деңгейлерінің жоғарылауы және вакуолярлық дегенерация) егеуқұйрықтарда, маймылдар мен иттерде байқалды. Маймылдарда ОЖЖ қатысты уыттылығы (судороги) байқалған. Аталған әсерлері моксифлоксациннің тек жоғары дозаларымен емдеуден кейін немесе ұзақ уақыт емдеуден кейін ғана білінген.

Моксифлоксацин, басқа хинолондар сияқты, бактериялар немесе сүтқоректілердің жасушалары пайдаланылған *in vitro* тестілерде гендік уыттылығын танытты. Аталған әсерлерін бактерияларда гиразамен өзара әрекеттесуімен, және жоғарырақ концентрациялары кезінде сүтқоректілердің жасушаларындағы топоизомераза II-мен өзара әрекеттесумен түсіндіруге болатындықтан, гендік уыттылығы үшін шектік концентрациясы болады деген тұжырым жасауға болады. *In vivo* тестілерде моксифлоксациннің өте жоғары дозалары қолданылғандығына қарамастан, гендік уыттылығының дәлелдері анықталған жоқ. Осылайша, адамда емдік дозасы үшін қауіпсіздігінің жеткілікті ауқымы қамтамасыз етілуі мүмкін. Моксифлоксацин егеуқұйрықтардағы инициациясы мен стимуляциясын зерттеулерде канцерогенділігін танытпаған.

Көптеген хинолондар фотореактивті болып табылады және фотоуытты, фотомутагендік және фотоканцерогендік әсерлерді индукциялауы мүмкін. Моксифлоксацин үшін, керісінше, *in vitro* және *in vivo* зерттеулердің кешенді бағдарламасы барысында тестілеу кезінде, оның фотоуыттылық және фотогендік уыттылық сипаттады иеленбегендігі дәлелденген. Басқа хинолондар дәл сондай жағдайларда аталған әсерлерді туғызған.

Жоғары концентрацияларында моксифлоксацин жүректе баяу түзететін калий ағымының жылдам компонентінің тежегіші болып табылады және QT аралығының ұзаруын туындатуы мүмкін. Плазмадағы ≥ 16 мг/л концентрацияларын қамтамасыз ететін пероральді ≥ 90 мг/кг дозаларын қабылдаған иттерде жүргізілген токсикологиялық зерттеулер QT аралығының ұзаруын көрсеткен, бірақ аритмиялар туындамаған. Адамға арналған дозасынан (> 300 мг/кг) 50 еседен артық, плазмадағы ≥ 200 мг/л (емдік деңгейінен 40 еседен артық жоғары) концентрациясын қамтамасыз ететін жинақталатын аса жоғары вена ішіне енгізілген дозаларынан кейін ғана өлім жағдайын туғызбайтын, қайтымды қарыншалық аритмиялар байқалған.

Хинолондар жас жануарларда ірі диартродиальді буындар шеміршектерінің зақымдануын туғызатыны белгілі. Моксифлоксациннің жас иттерде буындар үшін уыттылық туғызған, анағұрлым төмен пероральді дозасы, мг/кг шаққандағы (50 кг дене салмағына) ұсынылған 400 мг емдік дозасынан төрт есе жоғары болған, ал плазмадағы концентрациялары ең жоғарғы емдік дозасы кезіндегісінен 2-3 есе жоғары болған.

Егеуқұйрықтар мен маймылдарда уыттылығын зерттеулерден (дозаларын алты айға дейін бірнеше рет қабылдау) көз үшін уыттылық қаупінің нышандары анықталған жоқ. Иттерде плазмадағы ≥ 20 мг/л концентрациясын қамтамасыз ететін жоғары пероральді дозалары (≥ 60 мг/кг) электроретинограммада өзгерістер және, жекелеген жағдайларда торқабық атрофиясын туғызған.

Егеуқұйрықтарда, үй қояндары мен маймылдарда тұқым өрбіту қызметіне жүргізілген зерттеулер, моксифлоксациннің плацента арқылы өтетіндігін көрсетеді. Егеуқұйрықтар (п/о және в/і) мен маймылдарға (п/о) жүргізілген зерттеулерден моксифлоксацинді қолданғаннан кейінгі тератогенділіктің немесе фертильділік бұзылуының дәлелдері анықталған жоқ. Үй қояндарының төлдерінде омыртқа бағаны мен қабырғаларының даму ақаулары жиілігінің аздап артқаны, бірақ тек, енесінің организмі үшін күшті уыттылық туғызған (в/і 20 мг/кг) дозасында ғана білінген. Адам плазмасындағы емдік концентрацияларында маймылдар мен үй қояндарында түсік тастау жиілігінің артқаны байқалды. Егеуқұйрықтарда балаларының дене салмағының төмендегені, пренатальді өлімнің көбейгені, буаздық мерзімінің аздап ұзарғаны және адамға арналған емдік

дозалары ауқымындағы плазмалық концентрацияларымен мг/кг шаққандағы ұсынылған ең жоғарғы дозасынан 63 есе жоғары дозаларында – балаларының кейбіреулерінің – еркектері мен ұрғашыларының белсенділігінің өздігінен жоғарылағаны байқалды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Микрокристалды целлюлоза (РН 102)

Натрий крахмалы гликоляты (А типі)

Маннитол

Магний стеараты

Этанол

Тазартылған су.

Қабығының құрамы: опадри II қызғылт 85F240036 (поливинил спирті, титанның қостотығы E171, полиэтиленгликоль/макрогол, тальк, темірдің қызыл тотығы E172, темірдің сары тотығы E172).

6.2 Үйлесімсіздік

Деректер жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25°C -ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

7 таблеткадан ПВХ/ПЭ/ПВДХ үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

Пішінді 1 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс жасағаннан кейінгі қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтық шаралары.

Айрықша талаптар жоқ.

6.7 Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.», Түркия

15 Теммуз Мах. Джами Йолу Джад. №50, Гюнешли, Багджылар, Стамбул

Тел.: + 90 212 474 70 50

Факс: + 90 212 474 09 01

Эл.пошта: info@worldmedicine.com.tr

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«RIN Pharm» (РИН Фарм) ЖШС, Алматы, Сүйінбай даңғ., 222Б

Тел/факс: 8 (7272) 529090

Эл.пошта: rin_pharma@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ ҚР-ДЗ-5№023286

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН
РАСТАЙТЫН) КҮНІ**

Бастапқы тіркеу күні: 06.10.2017

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сиптамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады