

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ТЕБРИС
(TABRIS)

Склад:

діюча речовина: гатифлоксацин;

1 таблетка містить гатифлоксацину сесквігідрату, що еквівалентно гатифлоксацину 200 мг і 400 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію метилпарабен (Е 219), натрію пропілпарабен (Е 217), магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А);

оболонка: метилгідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.

Код АТС J01M A16.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекційно-запальних процесів, спричинених чутливими до гатифлоксацину мікроорганізмами, таких як:

- гострий синусит;
- інфекції дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія);
- ускладнені та неускладнені інфекції нирок і сечостатевої системи (у тому числі гострий пієлонефрит, цистит; уретрит, хронічні інфекції сечостатевої системи);
- гонорея (неускладнені уретрит, цервіцит).

Противоказання.

Підвищена чутливість до гатифлоксацину та до інших фторхінолонів в анамнезі або до інших компонентів препарату. Цукровий діабет, захворювання центральної нервової системи (епілепсія, знижений судомний поріг).

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймати незалежно від прийому їжі, зазвичай 1 раз на добу.

Для лікування гострого бронхіту, загострення хронічного бронхіту: 400 мг 1 раз на добу; тривалість лікування – 5-7 діб.

Для лікування гострого синуситу: 400 мг 1 раз на добу; тривалість лікування – 10 діб.

Для лікування негоспітальної пневмонії: 400 мг 1 раз на добу або 200 мг 2 рази на добу; тривалість лікування – 7-14 діб.

При неускладнених інфекціях сечостатевої системи (цистит): 400 мг 1 раз на добу або 200 мг 2 рази на добу; тривалість лікування – 3 доби.

При ускладнених інфекціях сечостатевої системи: 400 мг 1 раз на добу або 200 мг 2 рази на добу; тривалість лікування – 7-10 діб.

Для лікування гострого пієлонефриту: 400 мг 1 раз на добу; тривалість лікування – 7-10 діб.

Для лікування неускладненої уретральної гонореї у чоловіків, цервікальної гонореї у жінок: 400 мг 1 раз на добу одноразово.

Оскільки гатифлоксацин виділяється в основному шляхом ниркової екскреції, пацієнтам з кліренсом креатиніну < 40 мл/хв, включаючи пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, потрібна корекція режиму дозування. Рекомендуються такі зміни дозування препарату для пацієнтів з нирковою недостатністю:

Кліренс креатиніну, мл/хв	Початкова доза, мг	Наступна доза
≥ 40	400	400 мг щоденно

< 40	400	200 мг щоденно
Гемодіаліз	400	200 мг щоденно
Тривалий амбулаторний перитонеальний діаліз	400	200 мг щоденно

Схема з одноразовим застосуванням препарату у дозі 400 мг (для лікування неускладнених інфекцій сечових шляхів і гонореї) і 200 мг 1 раз на добу протягом 3 днів не потребує корекції дози у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції, васкуліт, ангіоневротичний набряк;

з боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, відчуття свербіжжю, кропив'янка, фотосенсибілізація, фототоксичність, екзема, підвищена пітливість, сухість шкіри, синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроліз;

з боку нервової системи: ажитація, збудження, порушення свідомості, депресія, нервозність, неспокій, тривожність, кошмари або параноя, порушення сну, безсоння, сонливість, неспокійний сон, парестезія, порушення смакових відчуттів, запаморочення; головний біль, тремор, судоми, порушення зору, дзвін у вухах, ототоксичність.

з боку серцево-судинної системи: тахікардія, брадикардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, розширення судин, периферичні набряки, подовження інтервалу QT на ЕКГ, синкопе, *torsades de pointes*;

з боку травного тракту: біль у животі, абдомінальний біль, анорексія, запор, диспепсія, здуття живота, глосит, гастрит, кандидоз ротової порожнини, стоматит, виразка ротової порожнини, печія, діарея, порушення апетиту, блювання, нудота, спрага, панкреатит, шлунково-кишкова кровотеча;

з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: артропатія, артралгія, міалгія, судоми м'язів, порушення суглобового хряща, тендиніти, тендовагініти, розриви сухожилля;

з боку гепатобіліарної системи: зміни печінкових ферментів, холестатична жовтяниця, гепатит;

з боку ендокринної системи: коливання рівня цукру у крові (гіпоглікемія, включаючи гіпоглікемічну кому), гіперглікемія (включаючи гіперосмолярну некетоценемічну гіперглікемію);

з боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; кристалурія; транзиторний нефрит; дизурія, вагініт, гематурія;

з боку дихальної системи: задишка, фарингіт;

лабораторні порушення: нейтропенія, підвищення рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубіну, амілази, порушення рівня електролітів, підвищення INR/протромбінового часу, тромбоцитопенія;

загальні розлади: підвищення температури тіла, жар, озноб, астенія, біль у спині, біль у грудях, зміни у місці введення.

Інші побічні реакції можуть зустрічатися при застосуванні гатифлоксацину у складі моно- або комбінованої терапії: порушення мислення, порушення толерантності до алкоголю, артрит, астма (бронхоспазм), атаксія, біль у кістках, брадикардія, біль у спині, хейліт, коліт, ціаноз, деперсоналізація, дисфагія, біль у вухах, екхімози, носова кровотеча, ейфорія, біль в очах, фоточутливість очей, шлунково-кишкові геморагії, генералізовані набряки, гінгівіт, ворожість, галюцинації, маткові кровотечі, гематурія, гіперестезія, гіпервентиляція, гіпоглікемія, лімфаденопатія, макулопапульозні висипання, метрорагія, мігрень, набряк губ, міалгія, міастенія, біль у шії, панічні атаки, параноя, паросмія, фотофобія, псевдомембранозний коліт, психоз, птоз, ректальні геморагії, стрес, субстернальний біль, везикуло-бульозні висипання.

Передозування.

Симптоми: сплутаність свідомості, зменшення частоти дихання, запаморочення, нудота, блювання, діарея, абдомінальний біль, судомні напади, тремор, психози, порушення зору і слуху, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, посилення проявів побічних реакцій.

Лікування: промивання шлунка. Пацієнт повинен перебувати під наглядом лікаря та отримувати симптоматичне лікування. Потрібно застосувати відповідну до стану гідратаційну терапію.

Гатифлоксацин недостатньо ефективно виводиться з організму шляхом гемодіалізу (приблизно 14 % протягом 4 годин) або за допомогою форсованого гемодіалізу (приблизно 11 % через 8 днів).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності препарат протипоказаний. У період лікування слід припинити годування груддю.

Діти.

Дітям та підліткам препарат не застосовувати.

Особливості застосування.

Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі. Гатифлоксацин може подовжувати інтервал QT у деяких пацієнтів, що може призводити до підвищення ризику шлуночкових аритмій, у тому числі *torsades des pointes*. Рідкісні випадки *torsades des pointes* спонтанно виникали під час постмаркетингового застосування похідних хіноліну, у тому числі гатифлоксацину. Майже всі ці випадки асоціювалися з одним або більше наступних факторів ризику: вік від 60 років, жіноча стать, базове захворювання серця та/або застосування великої кількості лікарських засобів. Вираженість подовження інтервалу QT зростає з підвищенням концентрації препарату, тому не слід перевищувати рекомендовані дози і рекомендовану швидкість внутрішньовенного введення. Гатифлоксацин не слід призначати пацієнтам з подовженням інтервалу QT в анамнезі, неадекватною гіперкальціємією, декомпенсованою гіпокаліємією, а також пацієнтам, які отримують антиаритмічні засоби класу IA (хінідин, прокаїнамід) або класу III (аміодарон, соталол). Слід дотримуватися обережності при призначенні гатифлоксацину пацієнтам, які отримують цизаприд, еритроміцин, антипсихотичні засоби або трициклічні антидепресанти. Препарат необхідно з обережністю призначати пацієнтам із захворюваннями серця, такими як брадикардія та гостра ішемія міокарда.

Порушення рівнів глюкози в крові. Повідомлялося про порушення рівнів глюкози в крові при застосуванні гатифлоксацину, включаючи симптоматичну гіпер- і гіпоглікемію, зазвичай у хворих на діабет. Тому слід здійснювати ретельний контроль глюкози крові під час лікування, а також особливо ретельне спостереження щодо ознак гіпер- або гіпоглікемії протягом перших трьох днів лікування.

Розрив сухожиль. Повідомлялося про випадки розриву сухожиль плеча, кисті та ахіллового сухожилля, що вимагали хірургічного відновлення та призводили до тривалої інвалідності у пацієнтів, які отримували похідні хіноліну, зокрема гатифлоксацин. Ризик може підвищуватися при одночасному застосуванні кортикостероїдів, особливо у людей літнього віку. Лікування гатифлоксацином слід припинити, якщо у пацієнта виникає біль, запалення або розрив сухожилля. Пацієнту слід відпочивати та уникати фізичних навантажень, поки не буде виключено діагноз тендоніту або розриву сухожилля.

Периферична нейропатія. Спостерігалися рідкісні випадки сенсорної або сенсорно-моторної аксональної полінейропатії, яка вражала дрібні та/або великі аксони і призводила до парестезій, гіпестезій, дизестезій та слабкості під час лікування похідними хіноліну.

Гіперчутливість. Повідомлялося про тяжкі, іноді летальні випадки гіперчутливості та/або анафілактичних реакцій при лікуванні похідними хіноліну. Ці реакції можуть виникати після першої дози препарату. У випадку появи висипань на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості лікування гатифлоксацином слід припинити.

Псевдомембранозний коліт. При застосуванні гатифлоксацину повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту, який може загрожувати життю. Цей діагноз необхідно розглянути у пацієнтів з діареєю, що виникла внаслідок введення антибактеріального засобу.

Інше. Повідомлялося про випадки підвищення внутрішньочерепного тиску та психозу у пацієнтів, які отримували похідні хіноліну. Препарати цього класу також можуть спричиняти стимуляцію нервової системи з тремором, непосидючістю, запамороченням, сплутаністю свідомості, галюцинаціями, параноєю, депресією, нічним маренням та безсонням. У цих випадках застосування гатифлоксацину слід припинити і вжити відповідних заходів. Гатифлоксацин слід з обережністю призначати пацієнтам з відомими або підозрюваними розладами ЦНС, такими як виражений атеросклероз.

Щоб уникнути фотосенсибілізації та фототоксичності під час лікування цим препаратом, слід уникати ультрафіолетового опромінення. Людям літнього віку препарат слід застосовувати з обережністю.

При прийомі антибактеріальних препаратів повідомлялося про тяжкі та іноді летальні випадки, деякі внаслідок гіперчутливості, а деякі - при неясній етіології. Клінічні прояви можуть включати один або кілька з наведених симптомів: гарячка, алергічний пневмоніт, висипання або тяжкі дерматологічні реакції (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона), васкуліт, артралгія, міалгія, сироваткова хвороба, інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність, гепатит, жовтяниця, гострий некроз гепатоцитів або печінкова недостатність; анемія, включаючи гемолітичну чи апластичну; тромбоцитопенія, включаючи тромбоцитопенічну пурпуру, лейкопенію, агранулоцитоз, панцитопенію, та

/або інші порушення з боку крові.

Оскільки гатифлоксацин виводиться переважно нирками, необхідна корекція доз гатифлоксацину для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 40 мл/хв. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, гатифлоксацин вводять після сеансу діалізу. Режим лікування неускладненої гонореї (400 мг одноразово) та неускладнених інфекцій сечових шляхів (200 мг на добу протягом 3 днів) не потребує корекції доз у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Помірне ураження печінки не вимагає корекції доз. Даних щодо вираженої печінкової недостатності немає. Пацієнтам, які отримують лікування препаратом, потрібно проводити контроль рівня цукру у крові. У разі, якщо рівень цукру зменшився чи підвищився, застосування препарату слід припинити і звернутися за консультацією до лікаря.

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

Якщо під час лікування препаратом спостерігаються побічні реакції з боку нервової системи, слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Прийом гатифлоксацину через 1 годину після циметидину (1 раз на добу перорально у дозі 200 мг) не впливає на фармакокінетику гатифлоксацину. Ці результати вказують на те, що на всмоктування гатифлоксацину не впливають антагоністи H₂-рецепторів гістаміну, такі як циметидин і фамотидин. Одночасне застосування гатифлоксацину з антацидними лікарськими засобами зменшує його біодоступність.

Застосування гатифлоксацину не впливає на системний кліренс внутрішньовенного мідазоламу. Добова внутрішньовенна доза мідазоламу 0,0145 мг/кг не впливає на фармакокінетику гатифлоксацину. Ці результати можуть бути враховані у разі недостатньої ефективності гатифлоксацину під час проведення досліджень з ізоферментом CYP3A4 у людей.

Одночасне застосування гатифлоксацину і теофіліну не впливало на фармакокінетику жодного з цих препаратів.

Сумісне застосування гатифлоксацину і варфарину не впливало на фармакокінетику жодного з цих препаратів, протромбіновий час не змінювався. Однак, оскільки для деяких похідних хіноліну повідомлялося про посилення ефекту варфарину або його похідних, слід проводити відповідні аналізи коагуляції під час лікування.

Одночасне застосування гатифлоксацину з цукрознижувальними пероральними препаратами може призвести до коливань рівня глюкози (може виникати гіпоглікемія або гіперглікемія) у крові, що потребує ретельного контролю за показниками рівня глюкози у крові протягом лікування гатифлоксацином. Якщо виникають небезпечні для здоров'я пацієнта відхилення рівня глюкози у крові, гатифлоксацин потрібно відмінити.

Небезпека розвитку шлуночкових порушень ритму при застосуванні гатифлоксацину зростає і стає реальною небезпекою у хворих старших вікових груп, особливо у жінок, при наявних захворюваннях серця, при супутньому застосуванні лікарських засобів, які збільшують тривалість інтервалу QT (цизаприд, еритроміцин, антипсихотичні препарати, трициклічні антидепресанти) або гальмують серцевий ритм (протиаритмічні препарати класу IA (наприклад хінідин, прокаїнамід) або класу III (наприклад аміодарон, соталол), спричиняють гіпокаліємію, а також при одночасному застосуванні препаратів, що мають конкуруючі шляхи метаболізму та змінюють концентрацію один одного.

Паралельне застосування гатифлоксацину та дигоксину не дало значного ефекту стосовно зміни фармакокінетики гатифлоксацину. Пацієнтів, які приймають дигоксин, необхідно перевіряти на ознаки та симптоми токсичності. У пацієнтів, які виявили ознаки чи симптоми інтоксикації дигоксином, концентрацію дигоксину у сироватці слід перевірити та дозу дигоксину відкоригувати відповідно.

Системне виведення гатифлоксацину значно підвищується при паралельному застосуванні гатифлоксацину та пробенециду.

Під час доклінічних і клінічних досліджень виявлено, що при паралельному застосуванні фторхінолонів з нестероїдними протизапальними препаратами може підвищуватися ризик виникнення розладів центральної нервової системи і судом.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Гатифлоксацин – 8-метоксифлороквінолон, який має антибактеріальну активність проти широкого діапазону грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Протибактерійна дія гатифлоксацину забезпечується завдяки пригніченню ДНК-гірази та топоізомерази IV. ДНК-гіраза є важливим ферментом, який бере участь у редуплікації ДНК-збудників. Топоізомераза IV є ферментом, який відіграє провідну роль у реплікації хромосом ДНК при поділі бактеріальної клітини. Виявилося, що С-8-метоксична половина має більшу активність і повільніший розвиток резистентності порівняно з неметоксичною С-8 половиною.

До гатифлоксацину чутливі такі збудники — грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* та відносно чутливі грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis* (включаючи метицилінрезистентні штами), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Corynebacterium diphtheriae*; чутливі збудники — грамнегативні мікроорганізми: *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують β-лактамази), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (включаючи штами, що продукують β-лактамази), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують β-лактамази); та відносно чутливі — грамнегативні мікроорганізми: *Bordetella pertussis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter intermedius*, *Enterobacter sakazaki*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*; відносно чутливі анаероби — *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Porphyromonas anaerobius*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Porphyromonas magnus*, *Prevotella spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*; чутливі збудники атипичної форми — *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma*; та відносно чутливі атипичні форми — *Caxiella burnettii*.

До гатифлоксацину чутливі такі збудники як мікобактерії туберкульозу, *H. Pylori*.

Гатифлоксацин ефективний відносно бактерій резистентних до β-лактамних і макролідних антибіотиків.

Фармакокінетика.

Абсолютна біологічна доступність гатифлоксацину у пацієнтів – 96 %. Пік концентрації у плазмі крові гатифлоксацину настає через 1-2 години після перорального застосування.

Зв'язування з білками плазми крові для гатифлоксацину становить приблизно 20 %.

Гатифлоксацин добре проникає у більшість тканин організму та швидко розподіляється у біологічних рідинах, високі концентрації утворюються у легеневій тканині, слизовій бронхів, придаткових порожнинах носа, в альвеолярних макрофагах, тканинах середнього вуха, тканинах шкіри, тканинах і секреті простати, слині, жовчі, сім'явивідній рідині, піхві, матці, ендо- та міометрії, маткових трубах, яєчниках.

Гатифлоксацин в організмі біотрансформується з < 1 % виділення дози у сечу.

Гатифлоксацин виводиться нирками. Середнє видалення гатифлоксацину – від 7 до 14 годин і не залежить від дози та режиму застосування.

При експериментах на тваринах гатифлоксацин вільно проходить крізь плаценту та проникає у грудне молоко.

Відмінності у фармакокінетиці гатифлоксацину були виявлені у жінок. Жінки літнього віку мали 21 % збільшення $C_{\text{макс}}$ і 32 % збільшення АUC і більш повільне виведення порівняно з такими у жінок молодшого віку.

Педіатрія: фармакокінетика гатифлоксацину у дітей не була визначена.

Ниркова недостатність: знижений кліренс гатифлоксацину та системний вплив більш виражений у людей з нирковою недостатністю.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: біла, овальна, двоопукла, вкрита оболонкою таблетка, з тисненням TABRIS на одному боці та розломом - на іншому боці (для таблеток 400 мг).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру або 2 блістери з інструкцією, вкладені у картонну упаковку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Метро Фармасьютикалс Приват Лімітед, Індія/
Metro Pharmaceuticals Private Limited, India.

Місцезнаходження.

Unit II, Q-Road, Фазе IV, GIDC, Вадхван ситі, Сурендранагар, Гуджарат, ІН 363 035, Індія/
Unit II, Q-Road, Phase IV, GIDC, Wadhwan city, Surendranagar, Gujarat, IN 363 035, India.

Заявник.

Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія/
Mili Healthcare Limited, Great Britain.

Місцезнаходження.

Файрфакс Хаус, 15 Фалвуд Плейс, Лондон, WC1V 6AY, Велика Британія/
Fairfax House, 15 Fulwood Place, London, WC1V 6AY, Great Britain.