

Склад

діюча речовина: moxifloxacin;

1 флакон (250 мл розчину) містить 400 мг моксифлоксацину (у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду);

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію сульфат безводний, кислота хлористоводнева 1 Н, натрію гідроксид 1 Н, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма

Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, вільний від видимих частинок, зеленувато-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група

Протимікробні препарати для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Код АТХ J01M A14.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Моксифлоксацин пригнічує бактеріальні топоізомерази типу II (ДНК-гіраза і топоізомераза IV), необхідні для реплікації, транскрипції та репарації бактеріальної ДНК.

Фармакокінетика/фармакодинаміка.

Здатність фторхінолонів знищувати бактерії безпосередньо залежить від їх концентрації. Фармакодинамічні дослідження фторхінолонів на тваринних моделях інфекційно-запальних захворювань та у людей свідчать, що основним визначальним фактором ефективності є співвідношення між площею під фармакокінетичною кривою (AUC_{24}) і мінімальною інгібувальною концентрацією (МІК).

Механізм резистентності.

Резистентність до фторхінолонів може виникати в результаті мутацій ДНК-гірази і топоізомерази IV. Інші механізми включають надмірну експресію ефлюкських pomp, непроникність та опосередкований протейнами захист ДНК-гірази. Може очікуватися перехресна резистентність між моксифлоксацином і іншими фторхінолонами.

Механізми резистентності, характерні для антибактеріальних засобів, що належать до інших класів, не впливають на антибактеріальну ефективність моксифлоксацину.

Межові значення.

Клінічні значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) та межові значення дискового дифузійного тесту моксифлоксацину згідно з EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) (01.01.2012):

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

<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ мг/л ³ 20 мм	> 1 мг/л < 17 мм
Межові значення, не пов'язані з видом бактерій*	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л

* Не пов'язані з видами межові значення були визначені головним чином на основі співвідношення фармакокінетичних і фармакодинамічних даних і не залежать від МІК для окремих видів. Ці дані використовуються для видів, що не мають окремо визначених межових значень, і не застосовуються для видів, у яких інтерпретаційні критерії підлягають визначенню.

Мікробіологічна чутливість.

Поширеність набутої резистентності виділених видів може варіюватися залежно від місцевості і часу, тому необхідна інформація про місцеву резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звернутися за консультацією до спеціалістів, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що користь від застосування засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види мікроорганізмів.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus**⁺, *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**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**.

Анаеробні мікроорганізми: *Prevotella* spp.

Інші мікроорганізми: *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae**.

Види, у яких можливий розвиток резистентності.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Enterococcus faecalis**, *Enterococcus faecium**.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli** #, *Klebsiella pneumoniae** #, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis**.

Анаеробні мікроорганізми: *Bacteroides fragilis**.

Резистентні мікроорганізми.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Pseudomonas aeruginosa*.

* Ефективність достатньою мірою продемонстрована у клінічних дослідженнях.

+ Резистентний до метициліну *S. aureus* дуже часто є одночасно резистентним і до фторхінолонів. У метицилін-резистентних *S. aureus* рівень резистентності до моксифлоксацину становить понад 50 %.

Штами, які виробляють бета-лактамазу розширеного спектра (ESBL), є також резистентними до фторхінолонів.

Фармакокінетика.

Всмоктування та біодоступність

Після одноразової інфузії моксифлоксацину у дозі 400 мг протягом 1 години максимальна концентрація препарату досягається у кінці інфузії і становить приблизно 4,1 мг/л, що більше приблизно на 26 % цього показника при застосуванні моксифлоксацину перорально (3,1 мг/л). Показник AUC становить близько 39 мг*год/л після внутрішньовенного введення, що тільки незначною мірою перевищує цей параметр при застосуванні препарату перорально (35 мг*год/л); абсолютна біодоступність становить приблизно 91 %. При внутрішньовенному введенні моксифлоксацину немає потреби в корекції доз відповідно до віку або статі пацієнтів. Фармакокінетика є лінійною в діапазоні 50–200 мг для одноразової пероральної дози, до 600 мг для одноразової внутрішньовенної дози і до 600 мг при застосуванні 1 раз на добу протягом 10 днів.

Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється у позасудинному просторі. Об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{ss}) становить близько 2 л/кг. За результатами досліджень *in vitro* та *ex vivo*, зв'язування з білками становить приблизно 40–42 % незалежно від концентрації препарату. Моксифлоксацин в основному зв'язується з альбуміном сироватки крові.

Максимальні концентрації 5,4 мг/кг та 20,7 мг/л (середні геометричні значення) спостерігалися у слизовій оболонці бронхів та рідині епітеліальної вистілки

відповідно через 2,2 години після перорального прийому дози. Відповідна максимальна концентрація в альвеолярних макрофагах становила 56,7 мг/кг. В рідині шкірних пухирців концентрація 1,75 мг/л відмічалася через 10 годин після внутрішньовенного введення. Профіль «вільна концентрація — час» для інтерстиціальної рідини є аналогічним профілю для плазми крові з досягненням максимальної вільної концентрації 1,0 мг/л (середнє геометричне значення) приблизно через 1,8 години після внутрішньовенного введення препарату.

Метаболізм

Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками (близько 40 %), а також із калом/жовчю (близько 60 %) як у незмінену стані, так і у вигляді сульфосполук (M1) і глюкуронідів (M2). M1 і M2 є метаболітами, релевантними лише для людини, обидва вони є мікробіологічно неактивними.

Під час досліджень *in vitro* та клінічних досліджень фази I не спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформації фази I, включаючи ферменти системи цитохрому Р 450. Ознак окислювального метаболізму немає.

Виведення

Період напіввиведення моксифлоксацину з плазми крові становить приблизно 12 годин. Середній встановлений загальний кліренс після введення 400 мг становить від 179 до 246 мл/хв. Після внутрішньовенного введення в дозі 400 мг виведення препарату з сечею у незмінену вигляді становило близько 22 %, з калом — 26 %. Виведення дози (незміненого препарату та метаболітів) становило загалом близько 98 % після внутрішньовенного введення лікарського засобу. Нирковий кліренс становить приблизно 24–53 мл/хв і свідчить про часткову канальцеву реабсорбцію препарату з нирок. Супутнє з моксифлоксацином введення ранітидину та пробенециду не змінює нирковий кліренс вихідного лікарського засобу.

Ниркова недостатність

Не виявлено істотних змін фармакокінетики моксифлоксацину у пацієнтів із порушенням функції нирок (включаючи пацієнтів з кліренсом креатиніну > 20 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$). Зі зниженням функції нирок концентрація метаболіту M2 (глюкуроніду) збільшується майже в 2,5 раза (з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$).

Порушення функції печінки

Дані досліджень фармакокінетики, проведених за участю пацієнтів з печінковою недостатністю (класи А, В за класифікацією Чайлда — П'ю), не дають змоги остаточно визначити, чи є якісь відмінності у показниках пацієнтів із порушенням функції печінки і здорових добровольців. Порушення функції печінки було пов'язане з більшою експозицією М1 у плазмі крові, тоді як експозиція вихідної лікарської речовини була аналогічною експозиції у здорових добровольців. Достатнього досвіду клінічного застосування моксифлоксацину для лікування пацієнтів із порушенням функції печінки немає.

Доклінічні дані з безпеки

У традиційних дослідженнях застосування повторних доз моксифлоксацину було виявлено гематологічну токсичність та гепатотоксичність у тварин. Відмічався токсичний вплив на центральну нервову систему (ЦНС). Ці ефекти спостерігалися після введення високих доз моксифлоксацину або після тривалого застосування.

Високі пероральні дози у тварин (≥ 60 мг/кг), на тлі яких концентрація у плазмі крові становила ≥ 20 мг/л, спричиняли зміни показників електроретинограми, а в окремих випадках — атрофію сітківки.

Після внутрішньовенного застосування системна токсичність була найбільш вираженою при введенні моксифлоксацину шляхом болюсних ін'єкцій (45 мг/кг) і не відмічалася при введенні моксифлоксацину (40 мг/кг) шляхом повільних інфузій протягом 50 хвилин.

Після інтраартеріального введення спостерігалися запальні зміни з поширенням на періартеріальні м'які тканини, що свідчить про те, що необхідно уникати інтраартеріального введення моксифлоксацину.

Моксифлоксацин виявився генотоксичним під час тестів *in vitro* з використанням бактерій або клітин ссавців. У дослідженнях *in vivo* генотоксичність не відмічалася, незважаючи на застосування дуже високих доз моксифлоксацину. Моксифлоксацин не виявив канцерогенної дії у дослідженні канцерогенезу у тварин.

В умовах *in vitro* моксифлоксацин у високих концентраціях впливав на електрофізіологічні параметри серцевої діяльності, що могло викликати подовження інтервалу QT.

Після внутрішньовенного застосування моксифлоксацину тваринам у дозі 30 мг/кг шляхом інфузій тривалістю 15, 30 або 60 хвилин відмічалася залежність ступеня подовження інтервалу QT від швидкості інфузії: що коротшим був час інфузії, то більш вираженим було подовження інтервалу QT. Подовження

інтервалу QT не спостерігали при введенні дози 30 мг/кг шляхом інфузії тривалістю 60 хвилин.

При вивченні впливу моксифлоксацину на репродуктивну функцію тварин доведено, що моксифлоксацин проникає крізь плаценту. Досліди на тваринах не виявили тератогенної дії моксифлоксацину або погіршення фертильності після його застосування. У тварин спостерігали незначне збільшення частоти випадків вад розвитку хребта та ребер, але тільки у разі застосування дози (20 мг/кг внутрішньовенно), яка асоціювалася із сильним токсичним впливом на організм матері. Спостерігалось збільшення кількості випадків переривання вагітності у тварин на фоні терапевтичної концентрації у плазмі крові, передбаченої при застосуванні у людини.

Відомо що хінолони, в тому числі моксифлоксацин, спричиняють ураження хрящів великих діартродіальних суглобів у статевонезрілих тварин.

Показання

Негоспітальна пневмонія.

Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин.

Моксифлоксацин слід застосовувати тільки тоді, коли застосування інших антибактеріальних препаратів, які звичайно рекомендуються для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання

Гіперчутливість до моксифлоксацину, інших антибіотиків групи хінолонів або будь-якої з допоміжних речовин.

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

Дитячий вік (до 18 років).

За захворювання/патологія сухожиль в анамнезі, пов'язані із застосуванням хінолонів.

Під час доклінічних та клінічних досліджень після введення моксифлоксацину спостерігалися зміни електрофізіологічних параметрів серцевої діяльності, що

проявлялися подовженням інтервалу QT. З цієї причини моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам із:

- вродженим або набутим подовженням інтервалу QT;
- порушенням балансу електролітів, особливо у випадку нескоригованої гіпокаліємії;
- клінічно значущою брадикардією;
- клінічно значущою серцевою недостатністю зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка;
- симптоматичними аритміями в анамнезі.

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

Через недостатній клінічний досвід застосування моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам із порушенням функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда — П'ю) та підвищенням рівнів трансаміназ у п'ять разів і більше.

Особливості щодо застосування

Флакон з лікарським засобом призначений виключно для одноразового використання. Невикористаний розчин підлягає утилізації.

Встановлено, що наведені нижче розчини є сумісними з розчином для інфузій моксифлоксацину 400 мг: вода для ін'єкцій; розчин натрію хлориду 0,9 %; розчин натрію хлориду 1-молярний; розчин глюкози 5 %, 10 %, 40 %; розчин ксиліту 20 %; розчин Рінгера; складні розчини натрію лактату (розчин Хартмана, лактатний розчин Рінгера).

Інфузійний розчин моксифлоксацину не слід вводити сумісно з іншими препаратами.

Не використовувати лікарський засіб за наявності видимих твердих домішок або у разі помутніння розчину.

При зберіганні у прохолодному місці можливе випадіння осаду, який розчиняється при кімнатній температурі. Тому не рекомендується зберігати інфузійний розчин при температурі нижче 15° С.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Взаємодія з лікарськими засобами

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, що здатні викликати подовження інтервалу QTc. Цей ефект може призвести до розвитку шлуночкових аритмій, включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу пірует. Із цієї причини застосування моксифлоксацину в комбінації з будь-яким із нижчезазначених лікарських засобів протипоказане (див. також розділ «Протипоказання»):

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

Моксифлоксацин слід з обережністю приймати пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, що можуть знижувати рівень калію (наприклад петльові та тіазидні діуретики, проносні засоби та клізми (у високих дозах), кортикостероїди, амфотерицин В), або лікарські засоби, пов'язані з клінічно значущою брадикардією.

Після багаторазового застосування моксифлоксацину у здорових добровольців спостерігалось збільшення C_{max} дигоксину приблизно на 30 % без впливу на AUC чи рівень вказаної кривої.

Під час досліджень за участю добровольців, хворих на діабет, одночасне застосування моксифлоксацину перорально і глібенкламід у плазмі крові призводило до зниження максимальної концентрації глібенкламід у плазмі крові приблизно на 21 %. Комбінація глібенкламід з моксифлоксацином теоретично може спровокувати розвиток незначної короткотривалої гіперглікемії. Однак відмічені зміни фармакокінетики глібенкламід не викликали змін параметрів фармакодинаміки (рівень глюкози в крові, рівень інсуліну). Отже, клінічно значимої взаємодії між моксифлоксацином і глібенкламідом немає.

Зміна значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Повідомлялося про велику кількість випадків збільшення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували протимікробні засоби, особливо фторхінолони, макроліди, тетрацикліни, котримоксазол та деякі цефалоспорини.

Факторами ризику є інфекційні захворювання і запальний процес, вік і загальний стан пацієнта. У зв'язку з цим важко встановити, чим саме викликані зміни МНВ: інфекцією чи лікуванням. Як запобіжний захід, можна частіше перевіряти МНВ. За потреби слід провести належну корекцію дози перорального коагулянту.

У клінічних дослідженнях для нижченаведених речовин була доведена відсутність клінічно значущої взаємодії з моксифлоксацином: ранітидин, пробенецид, пероральні контрацептиви, кальцієві добавки, морфін при парентеральному введенні, теофілін, циклоспорин або ітраконазол.

Дослідження *in vitro* із застосуванням ферментів цитохрому Р450 людини підтвердили ці результати. Таким чином, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому Р450 є малоімовірною.

Взаємодія з їжею

Моксифлоксацин не виявляє клінічно значущої взаємодії з їжею, включаючи молочні продукти.

Особливості щодо застосування

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

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

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

Встановлено, що моксифлоксацин у окремих пацієнтів призводить до подовження інтервалу QT_c на електрокардіограмі. Ступінь подовження інтервалу QT може збільшуватися зі збільшенням концентрації препарату у плазмі крові при швидкій внутрішньовенній інфузії. Тому слід дотримуватися рекомендацій щодо тривалості інфузії, яка повинна становити не менше 60 хвилин, та не перевищувати внутрішньовенну дозу 400 мг 1 раз на добу. Більш детально див. у розділах «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Терапію моксифлоксацином припиняють при появі симптомів, що можуть бути пов'язані з серцевою аритмією, незалежно від того, чи підтверджується це результатами ЕКГ.

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку аритмії (наприклад, гостра ішемія міокарда), оскільки такі хворі мають підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії (включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу пірует) та зупинки серця (див. також розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно з обережністю застосовувати моксифлоксацин пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, що можуть знижувати рівень калію (див. також розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід з обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що пов'язують із клінічно значущою брадикардією (див. також розділ «Протипоказання»).

У жінок та пацієнтів літнього віку може спостерігатися більша чутливість до дії препаратів, що викликають подовження інтервалу QT_c , таких як моксифлоксацин, тому такі хворі потребують особливої уваги.

Підвищена чутливість / алергічні реакції

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

Тяжкі порушення функції печінки

При застосуванні моксифлоксацину повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що може призводити до розвитку печінкової недостатності (включаючи летальні випадки) (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення симптомів фульмінантного гепатиту, таких як астенія, що швидко розвивається та супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією, пацієнтам рекомендується проконсультуватися з лікарем перед продовженням лікування.

При появі ознак порушення функції печінки необхідно провести дослідження функції печінки.

Тяжкі шкірні реакції

Під час застосування моксифлоксацину (див. розділ «Побічні реакції») повідомлялося про випадки тяжких шкірних реакцій, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), також відомий як синдром Лаелла), синдром Стівенса — Джонсона (ССД) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які можуть бути небезпечними для життя чи мати летальні наслідки. Призначаючи лікарський засіб, пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми виражених шкірних реакцій і ретельно наглядати за ними. При появі симптомів, що свідчать про такі реакції, моксифлоксацин слід негайно відмінити і розглянути альтернативне лікування. Якщо при терапії моксифлоксацином у пацієнта розвинулись тяжкі шкірні реакції, такі як ССД, ТЕН або ГГЕП, лікування моксифлоксацином у цього пацієнта у жодному разі не слід поновлювати.

Пацієнти, схильні до розвитку судом

Відомо, що хінолони можуть викликати судом. Слід з обережністю призначати їх пацієнтам, які мають порушення з боку ЦНС або інші фактори ризику, що можуть провокувати виникнення судом або знижувати судомний поріг. При появі судом необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

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

Периферична нейропатія

Повідомлялося про випадки сенсорної чи сенсомоторної периферичної нейропатії, що призводила до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи моксифлоксацин. Застосування моксифлоксацину слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, такі як біль, відчуття печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб попередити розвиток потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку психіки

Психічні реакції можуть виникати навіть після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. У рідкісних випадках депресія чи психічні реакції прогресували до розвитку суїцидальних думок і таких проявів самоагресії, як спроби самогубства (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта розвиваються такі реакції, лікування моксифлоксацином слід припинити та вжити відповідних заходів. Необхідно дотримуватися обережності, призначаючи моксифлоксацин пацієнтам із психічними захворюваннями тепер або в анамнезі.

Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт

Випадки діареї, асоційованої із застосуванням антибіотиків (ААД), та коліту, асоційованого із застосуванням антибіотиків (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт та діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, спостерігалися у зв'язку із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, в тому числі моксифлоксацину. Ступінь прояву цих явищ може коливатися від діареї легкого ступеня до коліту з летальним наслідком. Тому важливо враховувати ймовірність такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину розвивається тяжка діарея. При підозрюваній або підтвердженій ААД або ААК лікування із застосуванням протимікробних засобів, включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. Крім цього, необхідно вжити відповідних заходів, спрямованих на контроль інфекції, з метою зниження ризику її передачі. Пацієнтам, у яких розвивається тяжка діарея, протипоказані лікарські засоби, що пригнічують перистальтику.

Пацієнти, хворі на тяжку міастенію

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

Тендиніт та розрив сухожиль

У поодиноких випадках у пацієнтів може виникати тендиніт. Розвиток тендиніту та розрив сухожиль (зокрема ахіллового сухожилля), іноді з обох сторін, можуть виникнути вже впродовж перших 48 годин після початку лікування хінолонами або фторхінолонами, причому про такі випадки траплялися навіть через кілька місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль є підвищеним у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів, які перенесли трансплантацію паренхіматозних органів, а також у пацієнтів, які одночасно проходять лікування кортикостероїдами.

Відповідно, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) слід терміново припинити застосування моксифлоксацину та розглянути альтернативні варіанти лікування. Уражені кінцівки необхідно лікувати відповідним чином (наприклад, забезпечивши іммобілізацію сухожилля). При наявності ознак тендинопатії не рекомендується застосовувати кортикостероїди.

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

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, і регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), і про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Тому фторхінолони слід застосовувати після ретельної оцінки співвідношення «користь/ризик» та після розгляду інших варіантів терапії пацієнтам із аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів у сімейному анамнезі і пацієнтам з діагнозом аневризми чи дисекції аорти або із захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику, а саме:

- фактори ризику розвитку як аневризми та розшарування аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;
- фактори ризику розвитку аневризми та розшарування аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми і дисекції аорти та її розриву підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю в грудях або у спині пацієнтам слід поради негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота чи

нижніх кінцівок.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам літнього віку, які мають розлади з боку нирок, слід з обережністю призначати моксифлоксацин, якщо вони не спроможні підтримувати належний об'єм рідини в організмі, оскільки зневоднення збільшує ризик виникнення ниркової недостатності.

Порушення з боку органів зору

У разі погіршення зору або будь-якого впливу на органи зору необхідно негайно звернутися за консультацією до лікаря-офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами», «Побічні реакції»).

Дисглікемія

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

Профілактика реакцій фотосенсибілізації

Під час застосування хінолонів у пацієнтів реєструвалися реакції фотосенсибілізації. Однак, за даними досліджень, при застосуванні моксифлоксацину ризик індукції реакцій фотосенсибілізації був низьким. У всякому разі пацієнтам необхідно уникати тривалого та/або інтенсивного впливу сонячного випромінювання чи ультрафіолетового опромінювання протягом лікування моксифлоксацином.

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази

У пацієнтів із латентною або виявленою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази застосування хінолонів може призводити до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому моксифлоксацин їм слід застосовувати з обережністю, контролюючи стан пацієнта щодо можливої появи гемолізу.

Запалення тканин в періартеріальній зоні

Моксифлоксацин, розчин для інфузій, призначений виключно для внутрішньовенного застосування. Слід уникати інтраартеріального введення, оскільки в доклінічних дослідженнях при такому способі введення спостерігалось запалення тканин в періартеріальній зоні.

Пацієнти зі специфічними ускладненими інфекціями шкіри та підшкірної клітковини

Клінічна ефективність застосування моксифлоксацину при лікуванні тяжких інфекцій, пов'язаних з опіками, фасциту та інфікованої діабетичної стопи, що супроводжується остеомієлітом, не встановлена.

Вплив на біологічні тести

Моксифлоксацин може впливати на результати аналізу на наявність *Mycobacterium spp.* шляхом пригнічення мікобактеріального росту, що, у свою чергу, може бути причиною хибнонегативних результатів у хворих, які приймають моксифлоксацин.

Пацієнти з інфекціями, викликаними метицилін-резистентним золотистим стафілококом (MRSA)

Моксифлоксацин не рекомендується для лікування інфекцій, спричинених метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA). При наявності підозри або підтвердження щодо інфекції, викликаній MRSA, необхідно розпочати лікування відповідним антибактеріальним лікарським засобом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить 1072 мг (приблизно 46,6 ммоль) натрію на дозу (1 флакон). Слід бути обережним при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування моксифлоксацину у період вагітності у людини не вивчена. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Потенційний ризик для людини не встановлений. З огляду на експериментально встановлений ризик шкідливого впливу фторхінолонів на хрящі, які несуть основне навантаження, у статевонезрілих тварин та враховуючи розвиток оборотних уражень суглобів у дітей, які отримували лікування деякими фторхінолонами, моксифлоксацин не

слід призначати вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Немає даних щодо застосування лікарського засобу у період годування груддю у жінок. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину проникає у грудне молоко. У зв'язку із відсутністю даних щодо впливу на немовлят, яких годують грудним молоком, та враховуючи експериментальний ризик шкідливого впливу фторхінолону на хрящі статевонезрілих тварин, що несуть основне навантаження, годування груддю протипоказане під час лікування моксифлоксацином (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили впливу на фертильність (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

Дослідження впливу моксифлоксацину на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами не проводилися. Проте фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, можуть впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, спричиняючи реакції з боку центральної нервової системи (наприклад запаморочення, гостру тимчасову втрату зору) або гостру та короткотривалу втрату свідомості (непритомність) (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам рекомендується перевірити свою реакцію на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Рекомендований режим дозування 400 мг моксифлоксацину у вигляді інфузії 1 раз на добу.

Початкова внутрішньовенна терапія може бути продовжена шляхом перорального застосування таблеток моксифлоксацину 400 мг за умови наявності клінічних показань.

У ході клінічних досліджень більшість пацієнтів переходила на пероральний шлях застосування моксифлоксацину протягом 4 днів (негоспітальна пневмонія) або 6

днів (ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин).
Рекомендована загальна тривалість внутрішньовенного та перорального лікування становить 7–14 днів для негоспітальних пневмоній та 7–21 день для ускладнених інфекційних захворювань шкіри та підшкірних тканин.

Спосіб застосування

Лікарський засіб вводити внутрішньовенно у вигляді **безперервної інфузії тривалістю не менше 60 хв** (також див. розділ «Особливості застосування»).

За наявності показань, розчин для інфузії можна вводити через Т-подібний катетер разом із сумісними інфузійними розчинами (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Порушення функції нирок/печінки

Пацієнти, які мають порушення функції нирок від легкого до важкого ступеня, та пацієнти, які перебувають на неперервному амбулаторному перитонеальному діалізі (НАПД), наприклад ті, хто проходить гемодіаліз та НАПД, не потребують корекції дози (більш докладно див. у розділі «Фармакологічні властивості»).

Стосовно пацієнтів із порушенням функції печінки достатньої інформації немає (див. розділ «Протипоказання»).

Інші особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку та хворі зі зниженою масою тіла не потребують корекції дози.

Діти.

З огляду на виявлений під час досліджень негативний вплив моксифлоксацину на хрящі молодих тварин (див. розділ «Фармакологічні властивості») застосування моксифлоксацину дітям (віком до 18 років) протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ефективність та безпека застосування моксифлоксацину дітям та підліткам не встановлені (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування

Немає рекомендацій щодо спеціальних заходів після випадкового передозування. У разі передозування проводять симптоматичне лікування. Оскільки можливе подовження інтервалу QT, потрібен ЕКГ-моніторинг. Одночасне застосування активованого вугілля із дозою моксифлоксацину 400 мг, що була введена

перорально або внутрішньовенно, зменшує системну біодоступність лікарського засобу на понад 80 % або 20 % відповідно. Прийом активованого вугілля на початковій стадії абсорбції може бути ефективною профілактикою надлишкового збільшення системної експозиції моксифлоксацину у разі передозування після перорального прийому лікарського засобу.

Побічні ефекти

Наведені нижче побічні реакції спостерігалися у ході клінічних досліджень та у післяреєстраційний період застосування моксифлоксацину в дозі 400 мг на добу (лише внутрішньовенна терапія, ступінчаста [внутрішньовенна/пероральна] та пероральна). Побічні реакції класифіковано за їх частотою.

Всі побічні реакції, за винятком нудоти та діареї, спостерігалися з частотою менше 3 %.

В кожній групі небажані явища визначені у порядку зменшення їх тяжкості. Частота визначена таким чином: часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити на основі доступних даних).

*З боку органів зору**: нечасті — порушення зору, включаючи диплопію та розмитість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділ «Особливості застосування»); поодинокі — фотофобія; рідкісні — транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділи «Особливості застосування», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»), увеїт та білатеральна гостра трансілюмінація райдужки (див. розділ «Особливості застосування»).

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасті — задишка (включаючи астматичний стан).

З боку шлунково-кишкового тракту: часті — нудота, блювання, біль у шлунково-кишковому тракті та у черевній порожнині, діарея; нечасті — зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастрит, підвищення рівня амілази; поодинокі — дисфагія, стоматит, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, що у рідкісних випадках спричиняє загрозливі для життя ускладнення) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: часті — підвищення рівня трансаміназ; нечасті — порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня ЛДГ [лактатдегідрогенази]), підвищення рівня білірубіну, ГГТП (гамма-глутамілтрансептидази), лужної фосфатази крові; поодинокі — жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний); рідкісні — фульмінантний гепатит, що може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасті — дегідратація; поодинокі — порушення функції нирок (включаючи збільшення рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»);

З боку ендокринної системи: рідкісні — синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ);

З боку обміну речовин, метаболізму: нечасті — гіперліпідемія; поодинокі — гіперглікемія, гіперурикемія; рідкісні — гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома.

З боку нервової системи:* часті — головний біль, запаморочення; нечасті — парестезії/дизестезії, порушення смаку (включаючи агеузю у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно інсомнія), тремор, вертиго, сонливість; поодинокі — гіпестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади (у тому числі напади *grand mal*) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення уваги, розлад мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія; рідкісні — гіперестезія.

З боку психіки:* нечасті — реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/збудження; поодинокі — лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках із самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірії; рідкісні — деперсоналізація, психотичні реакції (можливо із самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку серця**:* часті — подовження інтервалу QT у хворих із гіпокаліємією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»); нечасті — подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія; поодинокі — шлуночкові тахіаритмії, непритомність (наприклад гостра та короткотривала втрата свідомості); рідкісні — неспецифічні аритмії, піруетна шлуночкова тахікардія (*torsade de pointes*) (див. розділ «Особливості застосування»), зупинка серця (див.

розділ «Особливості застосування»)

*З боку судин***: нечасті — вазодилатація; поодинокі — артеріальна гіпертензія, гіпотензія, рідкісні — васкуліт.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасті — анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу / збільшення МНВ; рідкісні — підвищення рівня протромбіну / зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи: нечасті — алергічні реакції (див. розділ «Особливості застосування»); поодинокі — анафілаксія, включаючи у рідкісних випадках шок, що загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»), алергічний набряк / ангіоневротичний набряк (включаючи набряк гортані, що потенційно загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»)).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасті — свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри; рідкісні — бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса — Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю) (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо — гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП).

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини**: нечасті — артралгія, міалгія; поодинокі — тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), підвищення м'язового тону, судом м'язів, м'язова слабкість; рідкісні — розрив сухожилків (див. розділ «Особливості застосування»), артрит, ригідність м'язів, загострення симптомів *myasthenia gravis* (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо — рабдоміоліз.

*Загальні розлади та реакції у місці введення**: часті — реакції у місці ін'єкції та інфузії; нечасті — погане самопочуття (переважно астенія або втомлюваність), болі (включаючи біль у спині, грудях, у ділянці таза та у кінцівках), посилене потовиділення, (тромбо-) флебіт у місці інфузії.

Інфекції та інвазії: часті — суперінфекції, пов'язані з резистентними бактеріями або грибами, наприклад оральний та вагінальний кандидоз.

* У рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявності факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму та органи чуття (такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатія, пов'язана з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху).

****** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, спостерігалися випадки аневризми та розшарування аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), і регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота розвитку нижченаведених ефектів є вищою при внутрішньовенному шляху введення лікарського засобу, з подальшою пероральною терапією або без такої.

Часті: підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

Нечасті: шлуночкова тахіаритмія, гіпотензія, набряк, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках пов'язаний із загрозливими для життя ускладненнями, див. розділ «Особливості застосування»), судомні напади (у тому числі напади *grand mal*) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, порушення функції нирок (включаючи збільшення рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

У рідкісних випадках після лікування іншими фторхінолонами повідомлялося про побічні ефекти, які вірогідно можуть також виникнути під час лікування моксифлоксацином: підвищення внутрішньочерепного тиску (включаючи ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не нижче 15 °С.

Не охолоджувати. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумістність

Не можна вводити інфузійний розчин моксифлоксацину одночасно з іншими несумісними з ним розчинами, до яких належать: розчин натрію хлориду 10 %; розчин натрію хлориду 20 %; розчин натрію гідрокарбонату 4,2 %; розчин натрію гідрокарбонату 8,4 %.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими препаратами, крім тих, що зазначені у розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка

По 250 мл розчину у флаконах. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

АНФАРМ ХЕЛЛАС С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

61-й км Національної дороги Афіни-Ламія, Шіматарі Віотія, 32009, Греція.