

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОКСИМАК

Склад:

діюча речовина: моксифлоксацин;

1 контейнер (250 мл розчину) містить моксифлоксацину гідрохлориду еквівалентно моксифлоксацину 400 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Моксифлоксацин пригнічує бактеріальні топоізомерази типу II (ДНК-гіраза та 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}) та мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК).

Механізм резистентності.

Резистентність до фторхінолонів може виникати у результаті мутацій ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми включають надмірну експресію ефлюксних pomp, непроникність та опосередкований протейнами захист ДНК-гірази. Перехресна резистентність може очікуватися між моксифлоксацином та іншими фторхінолонами.

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

Межові значення.

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

Таблиця

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 мг/л ³ 24 мм	> 1 мг/л < 21 мм
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 мг/л ³ 22 мм	> 0,5 мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus</i> групи А, В, С, G	≤ 0,5 мг/л ³ 18 мм	> 1 мг/л < 15 мм
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л ³ 25 мм	> 0,5 мг/л < 25 мм
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 мг/л ³ 23 мм	> 0,5 мг/л < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л ³ 20 мм	> 1 мг/л < 17 мм
Межові значення, не пов'язані з видом бактерій*	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

*Не пов'язані з видами межові значення були визначені головним чином на основі співвідношення фармакокінетичних та фармакодинамічних даних і не залежать від МІК для окремих видів. Ці дані використовують для видів, що не мають індивідуально 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 локальна інформація про 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
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> (група В) <i>Streptococcus milleri</i> group* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. Constellatus</i> та <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (група А) <i>Streptococcus viridans</i> група (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *

<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Prevotella spp.</i>
<u>Інші мікроорганізми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae*</i>
Види, для яких можливий розвиток резистентності
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Enterococcus faecalis*</i> <i>Enterococcus faecium*</i>
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Enterobacter cloacae*</i> <i>Escherichia coli*#</i> <i>Klebsiella pneumoniae*#</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis*</i>
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Bacteroides fragilis*</i>
Резистентні мікроорганізми
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Ефективність достатньою мірою продемонстрована у клінічних дослідженнях. Резистентний до метициліну <i>Staphylococcus aureus</i> дуже часто є одночасно резистентним і до фторхінолонів. У метицилінорезистентних <i>Staphylococcus aureus</i> рівень резистентності до моксифлоксацину становить понад 50 %. #Штами, які продукують β-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 його 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 моксифлоксацину 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 для застосування 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 крові становить приблизно 40-42 % незалежно від концентрації лікарського засобу. 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. У рідині шкірних пухирців концентрація

1,75 мг/л відзначалася 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 моксифлоксацину. Метаболізм

Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками (близько 40 %), а також із калом/жовчю (близько 60 %) як у незміненому 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 лікарськими засобами, задіяними у біотрансформації фази I, включаючи ферменти системи цитохрому P450. 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 моксифлоксацину з сечею у незміненому вигляді становило близько 22 %, з калом - 26 %. Виведення дози (незміненого моксифлоксацину та метаболітів) становило загалом близько 98 % після внутрішньовенного введення лікарського засобу. Нирковий кліренс становить приблизно 24-53 мл/хв та свідчить про часткову канальцеву реабсорбцію моксифлоксацину з нирок. Супутнє з моксифлоксацином введення ранітидину та пробенециду не змінює нирковий кліренс 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 м²). Зі зниженням функції нирок концентрація метаболіту M2 (глюкуроніду) збільшується майже в 2,5 раза (з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м²).

Порушення функції печінки

Дані досліджень фармакокінетики, проведених з 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 та здорових добровольців. Порушення функції печінки було пов'язане з більшою експозицією M1 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. Відзначався 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 відзначалася 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 відзначалася, 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 спричинити подовження інтервалу QT.

Після внутрішньовенного застосування моксифлоксацину тваринам у дозі 30 мг/кг шляхом інфузій тривалістю 15, 30 або 60 хвилин відзначалася залежність ступеня подовження інтервалу QT від швидкості інфузії: що коротшим був час інфузії, то більш вираженим було подовження інтервалу QT. Подовження інтервалу QT не спостерігалось 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 тлі терапевтичної концентрації у плазмі крові, передбаченої при застосуванні у людини.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Негоспітальна пневмонія.
- Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин.

Моксифлоксацин слід застосовувати тільки тоді, коли застосування інших антибактеріальних препаратів, які зазвичай рекомендують для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним. Слід звернути увагу на офіційні інструкції щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до моксифлоксацину, інших антибіотиків групи хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин;
- період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- дитячий вік (до 18 років);
- захворювання/патологія сухожилів 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 набутих 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 лікарськими засобами, 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з лікарськими засобами

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

- антиаритмічні засоби класу IA (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- антипсихотичні засоби (наприклад фенотіазини, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
- трициклічні антидепресанти;
- деякі протимікробні засоби (саквінавір, спарфлоксацин, еритроміцин IV, пентамідин,

протималарійні засоби, зокрема галофантрин);

- деякі антигістамінні 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 або рівень вказаної кривої. Під час досліджень з участю добровольців, хворих на діабет, одночасне застосування моксифлоксацину перорально та 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 відзначені зміни фармакокінетики глібенкламід не спричиняли змін параметрів фармакодинаміки (рівень глюкози в крові, рівень інсуліну). Отже, клінічно значущої взаємодії між моксифлоксацином та глібенкламідом немає.

Зміна значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Повідомляли 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 спричинені зміни МНВ: інфекцією або лікуванням. Як застережний захід можна частіше перевіряти МНВ. У разі 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 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 розпочинати 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 в окремих пацієнтів призводить до подовження інтервалу QT_c на електрокардіограмі. Ступінь подовження інтервалу QT може збільшуватися з підвищенням концентрації моксифлоксацину 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 слід припинити 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 засобів, що спричиняють подовження інтервалу QT_c, таких як моксифлоксацин, тому такі хворі потребують особливої уваги.

Підвищена чутливість / алергічні реакції

Повідомляли 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 моксифлоксацину. 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 повідомляли 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 побічні реакції

Повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), пов'язані із застосуванням моксифлоксацину, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лаелла), синдром Стівенса-Джонсона (ССД) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) та індуковану лікарськими засобами еозинofilію з системними симптомами (DRESS), які можуть загрожувати життю або призвести до летальних наслідків (див «Побічні реакції»). Під час призначення моксифлоксацину пацієнтів слід інформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за ними. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, моксифлоксацин слід негайно відмінити та розглянути альтернативне лікування. Якщо при застосуванні моксифлоксацину у пацієнта розвинулася серйозна побічна реакція, така як ССД, ТЕН або ГГЕП або DRESS, лікування моксифлоксацином для цього пацієнта в жодному разі не слід поновлювати.

Пацієнти, схильні до розвитку судом

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

Повідомляли про рідкісні випадки тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні, іноді декілька систем організму (скелетно-м'язову, нервову, психічну та органів чуття) у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку пацієнта та існуючих 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 невропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони, включаючи моксифлоксацин, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які застосовують моксифлоксацин, рекомендується повідомляти лікарю про розвиток у них таких симптомів нейропатії як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, для попередження розвитку необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку психіки

Психічні реакції можуть виникати навіть після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. У рідкісних випадках депресія або 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 з психічними захворюваннями в анамнезі або з наявністю таких на даний час.

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 з застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, у тому числі моксифлоксацину. Ступінь прояву цих явищ може коливатися від діареї легкого ступеня до коліту з летальним наслідком. Тому важливо враховувати імовірність 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.

Запалення сухожилля, розрив сухожиль

Під час терапії хінолонами, у тому числі моксифлоксацином, можуть спостерігатися запалення та розриви сухожиль (особливо ахіллового сухожилля), іноді – двосторонні, що розвиваються навіть через 48 годин після початку лікування і можуть тривати впродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик тендиніту та розриву сухожиль підвищується у пацієнтів літнього віку та у хворих, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами. При появі болю або запалення застосування моксифлоксацину слід припинити, розвантажити ушкоджену(-і) кінцівку(-ки) та негайно звернутися до лікаря для початку відповідного лікування (наприклад іммобілізації) ураженого сухожилля (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Аневризма аорти та дисекція аорти та регургітація/недостатність клапанів серця.

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомляли про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Тому фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит, або додатково
- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково
- при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит). Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно

отримують системні кортикостероїди.

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід 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 або 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 повідомляли про випадки відхилення від норми показників глюкози крові як у вигляді гіпоглікемії, так і у формі гіперглікемії. Дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку, хворих на діабет, які отримували одночасно з лікуванням моксифлоксацином пероральні гіпоглікемічні засоби (наприклад сульфонілсечовину) або інсулін. Хворим на цукровий діабет рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

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 впливу тривалого та/або інтенсивного сонячного випромінювання чи ультрафіолетового опромінювання протягом лікування моксифлоксацином (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази.

Пацієнти з недостатністю активності глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, а також пацієнти, у яких ця патологія є в родинному анамнезі, схильні до розвитку гемолітичних реакцій під час лікування хінолонами. Таким чином, моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю цій категорії пацієнтів.

Запалення тканин у періартеріальній зоні.

Моксифлоксацин, розчин для інфузій, призначений винятково для внутрішньовенного застосування. Слід уникати інтраартеріального введення, оскільки у доклінічних дослідженнях при такому способі введення спостерігалось запалення тканин у 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 остеомиєлітом, не

встановлена.

Пацієнти, які дотримуються дієти з контрольованим споживанням солі.

Лікарський засіб містить 787 мг (приблизно 34 мкмоль) натрію в одній дозі. Пацієнти, які дотримуються дієти з контрольованим споживанням солі, повинні враховувати цей факт.

Вплив на біологічні тести.

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

Пацієнти з інфекціями, спричиненими метицилінорезистентним золотистим стафілококом (MRSA).

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

Особливі заходи безпеки.

Один флакон лікарського засобу призначений винятково для одноразового застосування. 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 лікарськими засобами. Не застосовувати лікарський засіб у разі наявності видимих твердих домішок або у разі помутніння розчину.

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

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 моксифлоксацину у період годування груддю. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину проникає у грудне молоко. У зв'язку з відсутністю даних щодо впливу на немовлят, яких годують груддю, 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 проводили. 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 хвилин (також див. розділ «Особливості застосування»).

У разі наявності показань розчин для інфузії можна вводити через Т-подібний катетер разом із сумісними інфузійними розчинами (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок/печінки.

Пацієнти, які мають порушення функції нирок від легкого до важкого ступеня, та пацієнти, які перебувають на хронічному діалізі, наприклад ті, хто проходить гемодіаліз та довготривалий амбулаторний перитонеальний діаліз, 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 пацієнти зі зниженою масою тіла не потребують корекції дози.

Діти.

У зв'язку з негативним впливом 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.

Не рекомендовано проводити спеціальні заходи після випадкового передозування. У разі передозування слід проводити 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 реакції.

Нижче наведені побічні реакції, що спостерігалися у ході клінічних досліджень та у післяреєстраційний період у разі застосування моксифлоксацину в дозі 400 мг на добу (лише внутрішньовенна терапія, ступінчаста [внутрішньовенна/пероральна] та пероральна), та їх частота.

Усі побічні реакції, за винятком нудоти та діареї, спостерігалися з частотою менше 3 %. У 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 встановити на підставі наявних даних).

Класи систем органів	Часті	Нечасті	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
Інфекції та інвазії	супер-інфекції, пов'язані з резистент-ними бактеріями або грибами, наприклад оральний та вагінальний кандидоз				
З боку кровоносної та лімфатичної систем		анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, подовження протромбіно-вого часу/ збільшення МНВ		підвищення рівня протромбіну/ зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія	
З боку імунної системи		алергічні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)	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 ендокринної системи				синдром неадекватної секреції антидіуретич-ного гормону (СНСАГ)	
Порушення метаболізму та харчування		гіперліпідемія	гіперглікемія, гіперурикемія	гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку психіки*		реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/ збудження	лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї / думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірії	деперсоналі-зація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї / думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку нервової системи*	головний біль, запаморочен-ня	парестезії/ дизестезії, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно інсомнія), тремор, вертиго, сонливість	гіпестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади (у тому числі <i>grand mal</i> напади) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення уваги, розлад мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія	гіперестезія	

З боку органів зору*		порушення зору, включаючи диплопію та розмитість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділ «Особливості застосування»)		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 трансліюмінація райдужки (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату*			дзвін у вухах, порушення слуху включаючи глухоту (зазвичай оборотну)		
З боку серця**	подовження інтервалу QT у хворих із гіпокаліємією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»)	подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія	шлуночкові тахіаритмії, непритомність (наприклад гостра та короткотривала втрата свідомості)	неспецифічні аритмії, пірует-на шлуночкова тахікардія (<i>torsade de pointes</i>) (див. розділ «Особливості застосування»), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку судин**		вазодилатація	артеріальна гіпертензія, гіпотензія	васкуліт	
З боку дихальної системи		задишка (включаючи астматичний стан)			
З боку травного тракту	нудота, блювання, біль у шлунково-кишковому тракті та у черевній порожнині, діарея	зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастрит, підвищення рівня амілази	дисфагія, стоматит, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембра-нозний коліт, що у рідкісних випадках асоційований із загрозовими для життя ускладненнями) (див. розділ «Особливості застосування»)		
З боку гепатобілі-арної системи	підвищення рівня трансаміназ	порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня ЛДГ (лактат-дегідрогенази)), підвищення рівня білірубину, ГГТП (гамма-глутаміл-транспептидази), лужної фосфатази крові	жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний)	фульмінантний гепатит, що може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»)	

З боку шкіри та підшкірної клітковини		свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри		бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю) (див. розділ «Особливості застосування»)	гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП). Індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS) (див. розділ «Особливості застосування»), фіксований медикаментозний висип, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку кістково-м'язової системи*		артралгія, міалгія	тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), підвищення м'язового тону, судоми м'язів, м'язова слабкість	розрив сухожилків (див. розділ «Особливості застосування»), артрити, посилення ригідності м'язів, як симптому <i>myasthenia gravis</i> (див. розділ «Особливості застосування»)	рабдоміоліз
З боку сечовидільної системи		дегідратація	порушення функції нирок (включаючи збільшення рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)		
Загальні розлади та реакції у місці введення*	реакції у місці ін'єкції та інфузії	погане самопочуття (переважно астенія або втомлюваність), болі (включаючи біль у спині, грудній клітці, у ділянці таза та у кінцівках), посилене потовиділення, (тромбо-) флебіт у місці інфузії	набряк		

* Повідомлялося про рідкісні випадки тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні, іноді декілька систем організму та органів чуття (включаючи такі реакції як запалення сухожилків, розрив сухожилків, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатія, пов'язана із парестезією, депресія, втомлюваність, порушення пам'яті, розлади сну та порушення слуху, зору, смаку та нюху), у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони незалежно від віку та існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Часто: підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

Нечасто: шлуночкова тахіаритмія, артеріальна гіпотензія, набряк, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями, див. розділ «Особливості застосування»), судомні напади (у тому числі *grand mal* напади) (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 повідомляли про побічні ефекти, які вірогідно можуть також виникнути під час лікування моксифлоксацином: гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, рабдоміоліз.

Опис окремих побічних реакцій

Тривожність, суїцидальні думки, панічні атаки, невралгія і порушення концентрації уваги як потенційні аспекти тривалих та інвалідизуючих побічних реакцій, індукованих фторхінолонами, можуть призводити до втрати працездатності.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Не охолоджувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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 %. Лікарський засіб не слід змішувати з іншими засобами, крім тих, що зазначені у розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

По 250 мл у контейнері з поліпропілену; по 1 контейнеру в картонній упаковці.

По 250 мл у контейнері з полівінілхлориду; по 1 контейнеру в полімерній плівці в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Дочірнє підприємство «Фарматрейд».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Львівська область, м. Дрогобич, вул. Самбірська, 85, Україна.