

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Моксифлоксацин-Тева**

**(Moxifloxacin-Teva)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* моксифлоксацин;

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

*допоміжні речовини:* пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий зеленувато-жовтий розчин без сторонніх домішок.

**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 людини 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 в результаті мутацій ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми включають надмірну експресію ефлюксних помп, непроникність та опосередкований протейнами захист ДНК-гірази. Перехресна резистентність можлива між моксифлоксацином та іншими фторхінолонами.

Механізми резистентності, характерні для антибактеріальних засобів 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)

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 24 мм	> 1 мг/л < 21 мм
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 22 мм	> 0,5 мг/л < 22 мм
<i>Streptococcus</i> групи А, В, С, G	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 18 мм	> 1 мг/л < 15 мм
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 25 мм	> 0,5 мг/л < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 23 мм	> 0,5 мг/л < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л <sup>3</sup> 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 використовуються 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 варіювати 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 лікарського 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, для 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 метицилінорезистентних *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 внутрішньовенної інфузії лікарського засобу у дозі 400 мг протягом 1 години максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) досягається у кінці інфузії і становить приблизно 4,1 мг/л, що більше приблизно на 26 % цього показника при застосуванні лікарського засобу перорально (3,1 мг/л). Показник AUC становить приблизно 39 мг·год/л після внутрішньовенного введення і 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 дози залежно від віку або статі пацієнта.

Фармакокінетика є лінійною в діапазоні 50–1200 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 приблизно 2 л/кг. За результатами досліджень *in vitro* та

*ex vivo*, зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 40–42 %, незалежно від концентрації діючої речовини. Моксифлоксацин зв'язується переважно 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 спостерігалася 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 лікарського засобу.

### Метаболізм

Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками (приблизно 40 %), а також із калом/жовчю (приблизно 60 %) як у незміненому стані, так і у вигляді сульфосполук (M1) і глюкуронідів (M2). M1 і M2 є метаболітами, релевантними лише для людини, обидва 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 P450. Ознак окиснювального 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 зі сечею у незміненому вигляді становило приблизно 22 %, з калом – 26 %. Виведення дози (незміненого препарату та метаболітів) становило загалом приблизно 98 % після внутрішньовенного введення лікарського засобу. Нирковий кліренс становить приблизно 24–53 мл/хв та 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 порушеннями функції нирок (включаючи пацієнтів із кліренсом креатиніну  $> 20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Зі зниженням функції нирок концентрація метаболіту M2 (глюкуроніду) збільшується майже в 2,5 раза (із кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### Порушення функції печінки

Дані досліджень фармакокінетики, проведених за участю пацієнтів із печінковою недостатністю (класи А, В за шкалою Чайлда – П'ю), не дають змоги остаточно визначити, чи є якісь відмінності між показниками у пацієнтів із порушеннями функції печінки та у здорових добровольців. Порушення функції печінки були пов'язані 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 порушеннями функції печінки немає.

### Доклінічні дані з безпеки

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

Високі пероральні дози у тварин ( $\geq 60$  мг/кг), при яких концентрація у плазмі крові становила  $\geq 20$  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 спостерігалася 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 необхідність уникати інтраартеріального введення моксифлоксацину.

Моксифлоксацин виявився генотоксичним під час тестів *in vitro* з використанням бактерій або клітин ссавців. У дослідженнях *in vivo* генотоксичність не спостерігалася, 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 спостерігалася 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. Спостерігалася збільшення кількості випадків переривання вагітності у тварин на тлі 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.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Негоспітальна пневмонія.

Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин.

Моксифлоксацин слід призначати тільки тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендуються для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним.

Слід звернути увагу на офіційні інструкції з належного застосування антибактеріальних засобів.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до моксифлоксацину, інших антибіотиків групи хінолонів або будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Дитячий вік (до 18 років).
- Період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Захворювання/патологія сухожилів в анамнезі, пов'язані із застосуванням хінолонів.

У доклінічних і клінічних дослідженнях після застосування моксифлоксацину було виявлено зміни електрофізіології серця, що проявлялися подовженням інтервалу QT. Тому моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам із такими станами:

- вроджене або набуте подовження інтервалу QT;
- порушення балансу електролітів, особливо нескоригована гіпокаліємія;
- клінічно значуща брадикардія;
- клінічно значуща серцева недостатність зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка;
- симптоматична аритмія в анамнезі.

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

Через недостатній клінічний досвід застосування лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із порушеннями функції печінки (клас C за шкалою Чайлда - П'ю) та підвищенням рівнів трансаміназ у п'ять разів і вище.

### **Особливі заходи безпеки.**

Один флакон лікарського засобу призначений виключно для одноразового застосування. Невикористаний розчин підлягає утилізації.

Встановлено, що такі розчини є сумісними з моксифлоксацином, розчином для інфузій 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 слід застосовувати препарат 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 взаємодій.***

#### Взаємодія з лікарськими засобами

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, які можуть спричинити подовження інтервалу QT<sub>c</sub>. Вказана взаємодія може призвести до збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію (*torsade de pointes*). Із цієї причини застосування моксифлоксацину в 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 для внутрішньовенного введення, пентамідин, протималярійні препарати, зокрема галофантрин);
- деякі антигістамінні засоби (терфенадин, астемізол, мізоластин);
- інші лікарські засоби (цизаприд, вінкамін для внутрішньовенного введення, бепридил, дифеманіл).

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

Після внутрішньовенного введення лікарського засобу застосування активованого вугілля тільки незначно знижує системну експозицію.

Після багаторазового застосування моксифлоксацину у здорових добровольців спостерігалось збільшення C<sub>max</sub> дигоксину приблизно на 30 % без впливу на AUC чи мінімальні концентрації. Отже, потреби у застережних заходах при супутньому прийомі дигоксину немає.

Повідомлялося, що у хворих на діабет одночасне застосування моксифлоксацину перорально та глібенкламідом призводило до зниження пікової концентрації глібенкламідом приблизно на 21 %. Комбінація глібенкламідом з моксифлоксацином теоретично може призвести до незначної

короткотривалої гіперглікемії. Однак зміни у фармакокінетиці, які спостерігалися, не призводили до змін фармакодинамічних параметрів (рівень глюкози у крові, рівень інсуліну). Таким чином, клінічно релевантної взаємодії між моксифлоксацином та глібенкламідом не виявлено.

#### 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 цефалоспорици. 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 або лікуванням. Як застережний захід можна частіше перевіряти МНВ. За потреби слід провести належну корекцію дози перорального антикоагулянту.

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 P450 людини підтвердили ці результати. Таким чином, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому P450 є мало ймовірною.

#### Взаємодія з їжею

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

#### **Особливості застосування.**

Необхідно уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, які в минулому мали серйозні побічні реакції при застосуванні хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів моксифлоксацином слід починати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику (див. також розділ «Протипоказання»).

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

#### *Пролонговані, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції на лікарський засіб*

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їхнього віку і наявності факторів ризику, спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгованих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій на лікарський засіб, що впливають на різні, іноді декілька, системи організму (скелетно-м'язову, нервову системи, психіку, органи чуття). Застосування моксифлоксацину необхідно негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам слід поради звернутися до лікаря.

*Подовження інтервалу QT<sub>c</sub> та клінічні умови, за яких можливе подовження інтервалу QT<sub>c</sub>*



Встановлено, що моксифлоксацин у окремих пацієнтів призводить до подовження інтервалу QT<sub>c</sub> на електрокардіограмі (ЕКГ). 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» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Терапію моксифлоксацином припиняють при появі під час лікування симптомів, що можуть бути пов'язані зі 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 у таких хворих підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії (включаючи поліморфну шлуночкову «піруетну» тахікардію [*torsade de pointes*]) та зупинки серця (див. також розділи «Протипоказання» та «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» та «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 можлива більша чутливість до дії лікарських засобів, що подовжують інтервал QT<sub>c</sub>, таких як моксифлоксацин, тому такі пацієнти потребують особливої уваги.

*Аневризма та дисекція (розшарування) аорти, регургітація/недостатність серцевих клапанів*

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми і розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального й мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялося 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»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших можливих варіантів лікування пацієнтів з випадками аневризми у сімейному анамнезі чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів із вже діагностованою аневризмою та/або розшаруванням 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, синдром Елерса - Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково,
- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, або діагностований 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 раптового болю в животі, грудях або спині пацієнтам слід невідкладно звернутися до лікаря у відділення невідкладної медичної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатись за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

#### *Підвищена чутливість/алергічні реакції*

Повідомлялося про випадки розвитку підвищеної чутливості 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 випадках клінічних проявів тяжких реакцій підвищеної чутливості 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, зокрема з летальним наслідком (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 побічні шкірні реакції*

Під час застосування моксифлоксацину повідомлялося про випадки тяжких шкірних побічних реакцій, таких як синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН або синдром Лайєлла), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (АГЕР), які можуть бути небезпечними для життя, у т.ч. летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних побічних реакцій та ретельно контролювати їх стан під час застосування лікарського засобу.

Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про тяжкі шкірні реакції, застосування моксифлоксацину слід негайно припинити, а також розглянути варіанти альтернативного лікування. Якщо у пацієнта виникла серйозна реакція (ССД, ТЕН або АГЕР) при застосуванні моксифлоксацину, лікування моксифлоксацином не слід починати знову.

#### *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.

### *Периферична нейропатія*

У пацієнтів, які отримували хінолони і фторхінолони, 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 запобігання розвитку 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, які мали у минулому або мають на даний момент психічні захворювання.

### *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 препарати, що пригнічують перистальтику.

### *Пацієнти з тяжкою міастенією*

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

### *Тендиніт і розрив сухожилля*

Тендиніт і розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля, але не обмежуючись ним), іноді білатеральні, можуть спостерігатися в разі лікування із застосуванням хінолонів і фторхінолонів вже протягом 48 годин від початку лікування. Повідомлялося також про такі випадки, що спостерігалися через декілька місяців після припинення лікування. Ризик тендиніту та розриву сухожилків підвищується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів та пацієнтів, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами. Тому слід уникати супутньої терапії кортикостероїдами.

При появі перших симптомів тендиніту (наприклад, болісного набряку, запалення) необхідно

припинити лікування моксифлоксацином та слід розглянути можливість призначення альтернативного лікування. Необхідно забезпечити відповідне лікування ураженої кінцівки(-вок) (наприклад, іммобілізацію). Не слід застосовувати кортикостероїди при появі ознак тендинопатії.

#### *Пацієнти з порушеннями 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» та «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 у крові (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Профілактика реакцій фотосенсибілізації*

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

#### *Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази*

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

#### *Запалення тканин у періартеріальній ділянці*

Моксифлоксацин, розчин для інфузій, призначений виключно для внутрішньовенного застосування. Слід уникати інтраартеріального введення, оскільки в доклінічних дослідженнях у разі такого способу введення спостерігалось запалення тканин у періартеріальній ділянці.

#### *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, зі свого боку, може призвести до хибнонегативних результатів у хворих, які приймають моксифлоксацин.

## *Пацієнти з інфекціями, викликаними метицилінорезистентним золотистим стафілококом (MRSA)*

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

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 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 проводилися. Проте фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, можуть впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, спричиняючи реакції з боку ЦНС (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.

Початкову внутрішньовенну терапію можна продовжити шляхом перорального застосування таблеток моксифлоксацину 400 мг за наявності клінічних показань.

У клінічних дослідженнях 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

Препарат вводять 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 з порушеннями 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 порушеннями 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.

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 проведення спеціальних заходів після випадкового передозування. У разі передозування проводять симптоматичне лікування. Оскільки можливе подовження інтервалу QT, потрібний ЕКГ-моніторинг. Одночасне застосування активованого вугілля із дозою моксифлоксацину 400 мг, що була введена перорально або внутрішньовенно, дають змогу зменшити 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 клінічних дослідженнях та у післяреєстраційний період у разі застосування моксифлоксацину в дозі 400 мг на добу (лише внутрішньовенна терапія, ступінчаста [внутрішньовенна/ пероральна] та пероральна).

Всі побічні реакції, за винятком нудоти та діареї, спостерігалися з частотою менше 3 %. У кожній групі побічні реакції визначені у порядку зменшення їх тяжкості. Частота визначена таким чином: часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

*Інфекції та інвазії.* Часто – суперінфекції, пов'язані з резистентними бактеріями або грибами, наприклад оральний та вагінальний кандидоз.

*З боку кровоносної та лімфатичної систем.* Нечасто – анемія, лейкопенія(ї), нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинofilія, подовження протромбінового часу/збільшення МНВ; дуже рідко – підвищення рівня протромбіну/зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія.

*З боку імунної системи.* Нечасто – алергічні реакції; рідко – анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи рідкісні випадки шоку (що потенційно загрожує життю), алергічний набряк/ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку ендокринної системи.* Дуже рідко – синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

*Порушення метаболізму та харчування.* Нечасто – гіперліпідемія; рідко – гіперглікемія, гіперурикемія; дуже рідко – гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

*Психічні розлади\*.* Нечасто – реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/збудження; рідко – лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства), галюцинації, делірій; дуже рідко – деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку нервової системи\*.* Часто – головний біль, запаморочення; нечасто – парестезії/дизестезії, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність

свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), тремор, вертиго, сонливість; рідко – гіпоестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади (у тому числі «*grand mal*» напади) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія; дуже рідко – гіперестезія.

*З боку органів зору\**. Нечасто – порушення зору, включаючи диплопію та затуманення зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС); рідко – фотофобія; дуже рідко – транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділи «Особливості застосування» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»), увеїт та білатеральна гостра трансїлюмінація райдужки (див. розділ «Особливості застосування»).

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

*З боку серцево-судинної системи\*\**. Часто – подовження інтервалу QT у хворих із гіпокаліємією (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»); нечасто – подовження інтервалу QT, посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія, вазодилатація; рідко – шлуночкові тахіаритмії, синкопе (тобто гостра та короткочасна втрата свідомості), артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія; дуже рідко – неспецифічні аритмії, «піруетна» шлуночкова тахікардія (*torsade de pointes*), (див. розділ «Особливості застосування»), зупинка серця, васкуліт.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*. Нечасто – задишка (включаючи астматичний стан).

*З боку шлунково-кишкового тракту*. Часто – нудота, блювання, біль у животі, діарея; нечасто – зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, здуття живота, гастрит, підвищення рівня амілази; рідко – дисфагія, стоматит, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями) (див. розділ «Особливості застосування»).

*Гепатобіліарні порушення*. Часто – підвищення рівня трансаміназ; нечасто – порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ (лактатдегідрогенази)), підвищення рівня білірубіну, підвищення ГГТП (гамма-глутамілтранспептидази), підвищення рівня лужної фосфатази у крові; рідко – жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний); дуже рідко – фульмінантний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у т.ч. з летальним наслідком).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*. Нечасто – свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри; дуже рідко – бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю); частота невідома – гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP) (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку опорно-рухової системи\**. Нечасто – артралгія, міалгія; рідко – тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), посмикування м'язів, судомні м'язів, м'язова слабкість; дуже рідко – розрив сухожиль, артрит, ригідність м'язів, загострення симптомів *myasthenia gravis* (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – рабдоміоліз.

*З боку нирок та сечовидільного тракту*. Нечасто – дегідратація; рідко – порушення функції



нирок (включаючи збільшення азоту сечовини та креатиніну плазми крові), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

*Загальні розлади та стан місця введення\**. Часто – реакції у місці інфузії; нечасто – загальна слабкість (в основному астенія чи втомленість), (тромбо-)флебіт у місці інфузії, відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болючість у ділянці малого таза), гіпергідроз; рідко – набряк.

\*При застосуванні хінолонів та фторхінолонів повідомляли про дуже рідкі випадки пролонгованих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих і потенційно незворотних серйозних побічних реакцій на лікарський засіб, що іноді впливали на кілька систем організму та органи чуття (включаючи такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, розлади сну та порушення слуху, зору, смаку та нюху) у деяких випадках незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

\*\*У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомляли 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 лікарського засобу з подальшою пероральною терапією або без такої.

Часто: підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

Нечасто: шлуночкова тахіаритмія, гіпотензія, набряк, коліт, асоційований із застосуванням антибіотика (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 дуже рідкісних випадках після лікування іншими фторхінолонами було зареєстровано такі побічні реакції, які могли б, можливо, також спостерігатися при застосуванні моксифлоксацину: підвищення внутрішньочерепного тиску (включаючи ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію – *pseudotumor cerebri*), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дають змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі та ризиків застосування лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у

недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Не можна вводити інфузійний розчин моксифлоксацину одночасно з 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 лікарськими засобами, крім тих, що зазначені у розділі «Особливі заходи безпеки».

**Упаковка.** По 250 мл розчину у флаконі, по 1 або по 5, або по 12 флаконів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ ФАРМАТЕН.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Дервенакіон 6, Палліні, Аттика, 15351, Греція.

