

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Мофлакса[®]

(Moflaxa[®])

Склад:

діюча речовина: моксифлоксацин;

1 мл розчину для інфузій містить 1,6 мг моксифлоксацину у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду;

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

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію лактату розчин, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості:

світло жовтувато-зелений прозорий розчин практично без механічних включень.

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 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 в результаті мутацій ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми включають надмірну експресію ефлюксних помп, 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 даними EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) (01.01.2015):

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5$ 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

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

-

Мікробіологічна чутливість

Поширеність набутої резистентності виділених видів може змінюватися залежно від місцевості і часу, тому необхідна місцева 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> ^{1, 2} <i>Streptococcus agalactiae</i> (група В) <i>Streptococcus milleri group</i> ¹ (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> та <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹ (група А) Група <i>Streptococcus viridans</i> (<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> ¹ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> ¹
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Інші мікроорганізми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> ¹ <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¹
Види, у яких можливий розвиток резистентності
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> ¹ <i>Enterococcus faecium</i> ¹
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> ¹ <i>Escherichia coli</i> ^{1, 3} <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{1, 3} <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> ¹
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> ¹
Резистентні мікроорганізми
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
¹ Ефективність достатньою мірою продемонстрована у клінічних дослідженнях. ² Резистентний до метициліну <i>S. aureus</i> дуже часто є одночасно резистентним і до фторхінолонів. У метицилінорезистентних <i>S. aureus</i> рівень резистентності до моксифлоксацину становить понад 50 %. ³ Штами, які виробляють бета-лактамазу розширеного спектра, є також резистентними до фторхінолонів.

Фармакокінетика.

Всмоктування та біодоступність

Після одноразової інфузії препарату у дозі 400 мг протягом 1 години максимальна концентрація препарату досягається у кінці інфузії і становить приблизно 4,1 мг/л, що приблизно на 26 % більше, ніж при застосуванні препарату перорально (3,1 мг/л). Показник AUC становить близько 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 доз відповідно до віку або статі пацієнтів.

Фармакокінетика є лінійною у разі застосування одноразової пероральної дози в діапазоні 50–1200 мг, одноразової внутрішньовенної дози до 600 мг і у разі застосування дози до 600 мг 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 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 препаратами, 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 дози 400 мг виведення препарату з сечею у незміненому 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 та свідчить про часткову канальцеву реабсорбцію препарату з нирок. Супутнє введення моксифлоксацину з ранітидином та пробенецидом не змінює

нирковий кліренс вихідного лікарського засобу.

Порушення функції нирок

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 М2 (глюкуроніду) збільшується майже в 2,5 рази (з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м²).

Порушення функції печінки

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

Доклінічні дані з безпеки

У традиційних дослідженнях з вивчення 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 з вивчення 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: чим 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, що проводили 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, яка асоціювалася із сильним токсичним впливом на організм матері (20 мг/кг внутрішньовенно). 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 статеві незрілих тварин.

Клінічні характеристики.

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.

Потрібно дотримуватись офіційних інструкцій з належного використання 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»);
- вік пацієнта 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 у подовженні інтервалу QT. З цієї причини моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам із:

- вродженим або набутиим 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. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Особливі заходи безпеки.

Розчин для інфузій Мофлакса® слід використати відразу після першого відкриття. Лікарський засіб призначений тільки для одноразового використання у чистому вигляді. Будь-який невикористаний розчин слід утилізувати відповідно до місцевих правил.

Мофлакса®, розчин для інфузій по 400 мг/250 мл сумісний з такими розчинами для інфузій:

- вода для ін'єкцій;
- розчин натрію хлориду 0,9 % (9 мг/мл);
- 1 молярний розчин натрію хлориду (1 моль/л);
- розчин глюкози 5 % (50 мг/мл);
- розчин глюкози 10 % (100 мг/мл);
- розчин глюкози 40 % (400 мг/мл);
- розчин ксиліту 20 % (200 мг/мл);
- розчин Рінгера;
- суміш натрію лактатного розчину (розчин Хартмана, лактатний розчин Рінгера).

Інфузійний розчин моксифлоксацину не слід вводити сумісно з іншими препаратами.

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

Питання щодо несумісності розглянуті в розділі «Несумісність».

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 викликати подовження інтервалу QT. 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. розділ «Протипоказання»):

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

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

Після багаторазового застосування моксифлоксацину у здорових добровольців спостерігалось збільшення $C_{\max}$ дигоксину приблизно на 30 % без впливу на криву AUC чи її рівні.

Під час досліджень за участю добровольців, хворих на діабет, одночасне застосування моксифлоксацину перорально та глібенкламідом призводило до зниження максимальної концентрації глібенкламідом у плазмі крові приблизно на 21 %. Комбінація глібенкламідом з моксифлоксацином теоретично може спровокувати розвиток незначної короткотривалої гіперглікемії. Однак відмічені зміни фармакокінетики глібенкламідом не викликали змін параметрів фармакодинаміки (рівень глюкози в крові, рівень інсуліну). Отже, клінічно значущої взаємодії між моксифлоксацином та 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 цефалоспорины. 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. Рекомендується частіше перевіряти МНВ. За потреби слід провести належну корекцію дози перорального коагулянту.

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

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

Взаємодія з їжею

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

Особливості застосування.

Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, які раніше мали серйозні побічні реакції при застосуванні продуктів, що містять хінолон або фторхінолон (див. «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів моксифлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативного лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. також «Протипоказання»).

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

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

Встановлено, що моксифлоксацин у окремих пацієнтів призводить до подовження інтервалу QT 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» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Терапію моксифлоксацином припиняють при появі протягом лікування 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. 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. 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. розділ «Протипоказання»).

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

Аневризма аорти та її розшарування, регургітація/недостатність серцевого клапана

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми аорти та її розшарування, особливо у пацієнтів літнього віку, а також регургітації аорти та мітрального клапана після прийому фторхінолонів. У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні наслідки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. «Побічні реакції»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших варіантів терапії у пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми або вродженої хвороби клапанів серця, або у пацієнтів з діагнозом вже існуючої аневризми аорти та/або її розшарування або хвороби серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику або в умовах схильності:

- як при аневризмі аорти, так і при розшаруванні та регургітації/недостатності клапана серця (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, судинних розладах, таких як артеріїт Такаюсу або гігантськоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково;
- при регургітації / некомпетентності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик аневризми, розшарування аорти та її розрив також може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі раптових болів у животі, грудях або спині пацієнтам слід порадити негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового відчуття серцебиття або розвитку набряків живота або нижніх кінцівок.

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 препарату. У випадках клінічних проявів важких 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 астения, 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

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), пов'язані із застосуванням моксифлоксацину, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лайелла), синдром Стівенса-Джонсона (ССД) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), 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 розвинулась серйозна побічна реакція, така як ССД, ТЕН або ГГЕП, лікування моксифлоксацином для цього пацієнта в 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 незворотні серйозні побічні реакції

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їх віку та вже існуючих факторів ризику, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (тривалі місяці або роки), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що зачіпають різні, іноді множинні, системи організму (опорно-рухового апарату, нервової, психіатричної та органів чуття). Прийом моксифлоксацину слід негайно припинити при появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, а пацієнтам слід звернутися до лікаря, який призначив лікарський засіб.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони або фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до

парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які застосовують моксифлоксацин, рекомендується повідомляти лікаря у разі розвитку таких симптомів нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, з метою запобігання розвитку потенційно незворотного 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 відповідні заходи. Необхідно дотримуватися обережності, призначаючи моксифлоксацин пацієнтам, які хворіли у минулому або хворі на даний момент на 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 летальними наслідками. Тому важливо враховувати ймовірність такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину розвивається тяжка діарея. При підозрюванні 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, хворі на тяжку міастенію

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

Запалення сухожилля, розрив сухожилля

Під час терапії хінолонами або фторхінолонами, у тому числі моксифлоксацином, можуть спостерігатися запалення та розриви сухожилля (особливо, але не обмежується, ахіллового сухожилля), іноді – двосторонні, що розвиваються навіть протягом 48 годин після початку лікування і можуть тривати впродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик тендиніту та розриву сухожилля підвищується у пацієнтів похилого віку, пацієнти з нирковою недостатністю, пацієнти з трансплантацією паренхіматозних органів та у хворих, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування з кортикостероїдами. При появі перших ознак тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування моксифлоксацином слід припинити та розглянути альтернативне лікування. Постраждалу(и) кінцівку(и) слід належним чином лікувати (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо спостерігаються ознаки тендинопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам літнього віку, які мають розлади з боку нирок, слід з обережністю призначати

моксифлоксацин, якщо вони неспроможні підтримувати належний обсяг 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, зазвичай у хворих на цукровий діабет, які одночасно отримують пероральний гіпоглікемічний засіб (наприклад, глібенкламід) або інсулін. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. 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 спостерігалися 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.

Пацієнти, які страждають на дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази

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 застосовувати з обережністю цій категорії пацієнтів.

Запалення тканин в періартеріальній зоні

Моксифлоксацин, розчин для інфузій, призначений виключно для внутрішньовенного застосування. Слід уникати інтраартеріального введення, оскільки в доклінічних дослідженнях при застосуванні такого способу 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, фасцииту 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 призвести до хибнонегативних результатів у хворих, які приймають моксифлоксацин.

Пацієнти з інфекціями, викликаними метицилінорезистентним золотистим стафілококом (MRSA)

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

Пацієнти, що дотримуються дієти з контрольованим споживанням солі

Лікарський засіб містить 811,9 мг (приблизно 35,3 мкмоль) натрію в 250 мл розчину. Пацієнти, які дотримуються дієти з контрольованим споживанням солі, повинні враховувати цей факт.

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

Годування груддю

Немає даних щодо застосування препарату 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 експериментально встановлений ризик шкідливого впливу фторхінолону на хрящі, що несуть основне навантаження у статевонезрілих тварин, 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 з вивчення 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, гостра тимчасова втрата зору) або гостру короткотривалу втрату свідомості (непритомність) (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам рекомендується перевірити свою реакцію на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з

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

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

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

Порушення функції нирок

Пацієнти, які мають порушення функції нирок від легкого до важкого ступеня, та пацієнти, які перебувають на хронічному діалізі (наприклад, які проходять гемодіаліз та довготривалий амбулаторний перитонеальний діаліз), не потребують корекції дози (більш докладно див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції печінки

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

Інші особливі групи пацієнтів

Пацієнти похилого 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, потрібно проводити ЕКГ-моніторинг. Одночасне застосування активованого вугілля із дозою моксифлоксацину 400 мг, що була введена перорально або внутрішньовенно, дозволить 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 випадках передозування після перорального прийому лікарського засобу.

Побічні реакції.

Нижче наведені побічні реакції, що спостерігалися у ході клінічних досліджень та отримані з післяреєстраційних звітів із застосуванням моксифлоксацину в дозі 400 мг на добу (лише внутрішньовенна терапія, ступінчаста [внутрішньовенна/пероральна] терапія та пероральна), та їх частота.

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 встановити на підставі наявних даних).

Система органів	Часті	Нечасті	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
Інфекції та інвазії	суперінфекції, пов'язані з резистентними бактеріями або грибами, наприклад, оральний та вагінальний кандидоз				
З боку кровоносної та лімфатичної систем		анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинфілія, подовження протромбінового часу/збільшення МНВ		підвищення рівня протромбіну/зменшення МНВ, агранулоцитоз	
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 загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»)		

З боку ендокринної системи					Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ)
З боку обміну речовин та харчування		гіперліпідемія	гіперглікемія, гіперурикемія	гіпоглікемія	Гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку психіки*		реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/ збудження	емоційна лабільність, депресія (у рідкісних випадках із самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї/ думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірій	деперсоналізація, психотичні реакції (інколи із самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї/ думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку нервової системи*	головний біль, запаморочення	парестезії/ дизестезії, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), 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 напади « <i>grand mal</i> ») (див. «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»)	фотофобія	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 двобічне гостре просвічування райдужки (див. «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. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування»)	подовження інтервалу QT (див. «Особливості застосування»), посилене серцевбиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія	шлуночкові тахіаритмії, непритомність (наприклад, гостра та короткотривала втрата свідомості)	неспецифічні аритмії, шлуночкова тахікардія типу «пірует» (« <i>torsade de pointes</i> »), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку судин**		вазодилатація	артеріальна гіпертензія, гіпотензія	васкуліт	
З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння		задишка (включаючи астматичний стан)			

З боку шлунково-кишкового 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 коліт із застосуванням антибіотика (включаючи псевдомембранозний коліт, що у рідкісних випадках асоційований із загрозовими для життя ускладненнями) (див. розділ «Особливості застосування»)		
Гепатобіліарні порушення	підвищення рівня трансаміназ	порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня лактатдегідрогенази), підвищення рівня білірубину, гамма-глутамілтранспептидази, 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 загрожують життю) (див. розділ «Особливості застосування»)	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГТЕП)
З боку опорно-рухової системи, сполучної тканини*		артралгія, міалгія	тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), підвищення м'язового тону, судом м'язів, м'язова слабкість	розрив сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»), артрити, посилення ригідності м'язів як симптому «myasthenia gravis» (див. розділ «Особливості застосування»)	Рабдоміоліз
З боку нирок та сечовидільного тракту		дегідратація	порушення функції нирок (включаючи збільшення рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)		
Загальні розлади та стан місця введення*	реакції у місці ін'єкції та інфузії	погане самопочуття (переважно астения або втомлюваність), болі (включаючи біль у спині, грудній клітці, у ділянці таза та у кінцівках), посилене потовиділення, (тромбо-) флєбіт у місці інфузії	набряк		

* Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають декілька, іноді множинні, класи систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, повідомлялося про невропатії, пов'язані з парестезією, депресією, втомою, порушенням пам'яті, розладами сну та порушеннями слуху, зору, смаку та запаху) у зв'язку з використанням хінолонів та фторхінолонів у деяких випадках, незалежно від існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та

розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні наслідки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота розвитку нижченаведених ефектів є вищою при застосуванні внутрішньовенного шляху введення препарату, з наступною пероральною терапією або без.

Часто: підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

Нечасто: шлуночкова тахіаритмія, 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 напади «*grand mal*») (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, порушення функції нирок (включаючи збільшення рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. «Особливості застосування»).

У рідкісних випадках після лікування іншими фторхінолонами повідомлялося про побічні ефекти, які можуть також виникнути під час лікування моксифлоксацином: підвищений внутрішньочерепний тиск (включаючи псевдопухлину головного мозку), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, рабдоміоліз, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату. Ці повідомлення дозволяють проводити моніторинг співвідношення між користю та ризиком застосування лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

Негайне використання після першого відкриття.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат несумісний з такими розчинами:

- розчини натрію хлориду 10 % (100 мг/мл) та 20 % (200 мг/мл);
- розчини натрію бікарбонату 4,2 % (42 мг/мл) та 8,4 % (84 мг/мл).

Не слід змішувати препарат з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених у розділі

«Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

Розчин для інфузій по 250 мл у флаконі; 1, 5 або 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.