

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОКСИФЛОКС-ІНФУЗІЯ®

(MOXIFLOX-INFUZIA®)

Склад:

діюча речовина: моксифлоксацин;

250 мл розчину містять: моксифлоксацину гідрохлориду (у перерахуванні на 100 % безводний моксифлоксацин) 400 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина жовто-зеленого кольору, теоретична осмолярність — 278 мосмоль/л, рН 4,1-4,6.

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 і репарації бактеріальної ДНК.

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

Механізм резистентності. Резистентність до фторхінолонів може виникати у результаті мутацій ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми включають надмірну експресію ефлюкських 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):

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 мг/л; ≥ 24 мм	> 1 мг/л; < 21 мм
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 мг/л; ≥ 22 мм	> 0,5 мг/л; < 22 мм
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C, G	≤ 0,5 мг/л; ≥ 18 мм	> 1 мг/л; < 15 мм
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л; ≥ 25 мм	> 0,5 мг/л; < 25 мм
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 мг/л; ≥ 23 мм	> 0,5 мг/л; < 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л; ≥ 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 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
Аеробні грампозитивні мікроорганізми: <i>Staphylococcus aureus</i> *; <i>Streptococcus agalactiae</i> (група B); <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 A); <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>)
Аеробні грамнегативні мікроорганізми: <i>Acinetobacter baumannii</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> *; <i>Legionella pneumophila</i> ; <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Анаеробні мікроорганізми: <i>Prevotella spp.</i>
Інші мікроорганізми: <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *; <i>Coxiella burnetii</i> ; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Види, у яких можливий розвиток резистентності
Аеробні грампозитивні мікроорганізми: <i>Enterococcus faecalis</i> *; <i>Enterococcus faecium</i> *
Аеробні грамнегативні мікроорганізми: <i>Enterobacter cloacae</i> *; <i>Escherichia coli</i> * [#] ; <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] ; <i>Klebsiella oxytoca</i> ; <i>Proteus mirabilis</i> *
Анаеробні мікроорганізми: <i>Bacteroides fragilis</i> *
Резистентні мікроорганізми
Аеробні грамнегативні мікроорганізми: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Ефективність достатньою мірою продемонстрована у клінічних дослідженнях. 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 %.
[#] Штами, які продукують бета-лактамазу розширеного спектра (ESBL), 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 відповідає її збільшенню приблизно на 26 % відносно величини цього показника 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) у відповідності з абсолютною біодоступністю, яка становить приблизно 91 %. При внутрішньовенному введенні моксифлоксацину немає потреби в корекції доз відповідно до віку або статі пацієнтів. 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 (Vss) 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. 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 препарату.

Метаболізм. Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками (близько 40 %), а також із калом/жовчю (близько 60 %) як у незмінену форму, 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 спостерігалася метаболічна фармакокінетична взаємодія 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 в дозі 400 мг виведення препарату з сечею у незмінену форму 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 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 глюкуроніду (M2) збільшується майже у 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 A, B 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 експозицією M1 у плазмі крові, тоді як експозиція початкової 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 з вивчення 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 з вивчення канцерогенезу у тварин. В умовах *in vitro* моксифлоксацин у високих концентраціях впливав на електрофізіологічні параметри серцевої діяльності, що могло спричиняти 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 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 (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, в тому числі моксифлоксацин, спричиняють ураження хрящів великих діартродіальних суглобів у статевно 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 зазвичай рекомендуються для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним.

Слід звернути увагу на офіційні інструкції з належного використання 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 препаратами, які подовжують інтервал QT (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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 QT_c. Цей ефект може призвести до розвитку шлуночкових аритмій, включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу «пірует». Із цієї причини застосування моксифлоксацину в комбінації з будь-яким із нижчезазначених лікарських засобів протипоказане (див. також розділ «Протипоказання»):

- антиаритмічні 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 IV, пентамідин, протималярійні препарати, зокрема галофантрин);
- деякі антигістамінні препарати (терфенадин, астемізол, мізоластин);
- інші лікарські засоби (цизаприд, вінкамін IV, 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 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 і глібенкламідом немає.

Зміна значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Повідомлялося про велику кількість випадків збільшення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували протимікробні засоби, особливо фторхінолони, макроліди, тетрацикліни, котримоксазол та деякі цефалоспорины. 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 запобіжний 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 проявляє клінічно значущої взаємодії з їжею, включаючи молочні продукти.

Особливі заходи безпеки.

Один флакон препарату 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 препаратами.

Не використовувати препарат 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.

Особливості застосування.

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

Слід уникати призначення препарату пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при використанні хінолонів або фторхінолонів. Лікування цих пацієнтів моксифлоксацином слід починати тільки за відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризиків.

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 зі збільшенням концентрації препарату у плазмі крові при швидкій внутрішньовенній інфузії. Тому слід дотримуватися рекомендацій щодо тривалості інфузії, яка повинна становити не менше 60 хвилин, та не перевищувати внутрішньовенну дозу 400 мг 1 раз на добу. Більш детально див. у розділах «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Терапію моксифлоксацином припиняють при появі під час 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. також розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно з обережністю застосовувати моксифлоксацин пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, що можуть знижувати рівень калію (див. також розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції. У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та існуючих факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні, а іноді на декілька відразу, системи організму (зокрема на опорно-рухову, нервову систему, психіку та органи чуття). Застосування препарату слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції і звернутися за консультацією до лікаря.

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 таких випадках 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. Під час застосування моксифлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лаелла), синдром Стівенса — Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз і медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними проявами (DRESS), які можуть бути загрозливими для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення препарату пацієнти повинні бути попереджені про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і перебувати під пильним наглядом. При появі ознак або симптомів, що вказують на ці реакції, застосування моксифлоксацину слід негайно припинити та розглянути альтернативне лікування. Якщо під час застосування моксифлоксацину розвинулась така серйозна реакція, як синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз або DRESS, у цього пацієнта лікування моксифлоксацином ніколи не можна поновлювати.

Пацієнти, схильні до розвитку судом. Відомо, що хінолони можуть спричиняти судоми. 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 та фторхінолони були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються моксифлоксацином, необхідно проінформувати свого лікаря, аби запобігти розвитку потенційно необоротного стану.

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 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 з 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 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 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.

Тендиніт та розриви сухожилля. Тендиніт і розрив сухожилля (зокрема ахіллового сухожилля), іноді двосторонній, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомлялося, навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів похилого віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантацією цілісних органів та пацієнтів, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування препаратом слід припинити, а також слід розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену кінцівку слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

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 роботі з 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. 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. Було показано, що хінолони викликають реакції

фотосенсибілізації у пацієнтів. Однак дослідження показали, що моксифлоксацин має низький ризик розвитку фотосенсибілізації. Тим не менш, пацієнтам слід рекомендувати уникати впливу ультрафіолетового випромінювання та тривалого або інтенсивного сонячного світла під час лікування моксифлоксацином (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти, які страждають на дефіцит глюкози-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 у період 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 застосуванні такого способу 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 остеомієлітом, 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 метицилінорезистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA). При наявності підозри або підтвердження щодо інфекції, спричиненої MRSA, необхідно розпочати лікування відповідним антибактеріальним препаратом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Аневризма або розшарування аорти, регургітація/недостатність клапанів серця.

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у літніх людей, та регургітації аортального і мітрального клапанів після прийому фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та розшарування 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 користі/ризiku та після розгляду інших варіантів лікування пацієнтам з аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів у сімейному анамнезі, або пацієнтам із встановленим діагнозом аневризми аорти, розшарування аорти, захворювання серцевого клапана, а також за наявності інших факторів ризику, а саме:

- фактори ризику розвитку аневризми аорти, розшарування аорти, регургітації/недостатності клапанів серця: порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана, синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;

- фактори ризику розвитку аневризми та розшарування аорти: судинні розлади, такі як артеріїт

Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;

– фактори ризику розвитку регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми або розшарування аорти та її розриву підвищений у пацієнтів, які одночасно приймають системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового болю в животі, грудях або спині, пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення гострої задишки, раптового серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

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 препарату у період годування груддю у жінок. 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 з вивчення 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, гостра тимчасова втрата 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 механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

на добу. Початкова внутрішньовенна терапія може бути продовжена шляхом перорального застосування таблеток моксифлоксацину 400 мг за умови наявності клінічних показань. У ході клінічних досліджень більшість пацієнтів переходила на пероральний шлях застосування моксифлоксацину протягом 4 днів (негоспітальна пневмонія) або 6 днів (ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин). Рекомендована загальна тривалість внутрішньовенного та перорального лікування становить 7-14 днів для негоспітальних пневмоній та 7-21 день для ускладнених інфекційних захворювань шкіри та підшкірних тканин.

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

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

Порушення функції нирок/печінки. Пацієнти, які мають порушення функції нирок від легкого до тяжкого ступеня, та пацієнти, які перебувають на хронічному діалізі, наприклад які проходять 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 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 проводити 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 із застосуванням 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 може бути оцінена, виходячи з наявних даних).

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

З боку кровоносної та лімфатичної систем. Нечасті: анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу, збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Рідкісні: підвищення рівня протромбіну, зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія.

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

Ендокринні розлади. Рідкісні: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (Синдром Пархона).

З боку метаболізму та харчування. Нечасті: гіперліпідемія. Поодинокі: гіперглікемія, гіперурикемія. Рідкісні: гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома.

*Психічні розлади.** Нечасті: реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності, збудження. Поодинокі: лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї, думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірії. Рідкісні: деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї, думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

*З боку серця.*** Часті: подовження інтервалу QT у хворих із гіпокаліємією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»). Нечасті: подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»), посилене серцевбиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія. Поодинокі: шлуночкові тахіаритмії, непритомність (наприклад, гостра та

короткотривала втрата свідомості). Рідкісні: неспецифічні аритмії, «піруетна» шлуночкова тахікардія («*torsade de pointes*») (див. розділ «Особливості застосування»), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку судин.*** Нечасті: вазодилатація. Поодинокі: артеріальна гіпертензія, гіпотензія. Рідкісні: васкуліт.

З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння. Нечасті: задишка (включаючи астматичний стан).

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

Гепатобіліарні порушення. Часті: підвищення рівня трансаміназ. Нечасті: порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня ЛДГ (лактатдегідрогенази)), підвищення рівня білірубіну, ГГТП (гаммаглутамілтранспептидази), лужної фосфатази крові. Поодинокі: жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний). Рідкісні: фульмінантний гепатит, що може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Нечасті: свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри. Рідкісні: бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса — Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»). Частота невідома: гострий генералізований екзантематозний пустульоз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS), фіксований медикаментозний дерматит, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку опорно-рухової системи, сполучної тканини.** Нечасті: артралгія, міальгія. Поодинокі: тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), підвищення м'язового тонусу, судоми м'язів, м'язова слабкість. Рідкісні: розрив сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»), артрити, посилення ригідності м'язів як симптому «*myasthenia gravis*» (див. розділ «Особливості застосування»). Частота невідома: рабдоміоліз.

З боку нирок та сечовидільного тракту. Нечасті: дегідратація. Поодинокі: порушення функції нирок (включаючи збільшення рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

*Загальні розлади та стан місця введення.** Часті: реакції у місці ін'єкції та інфузії. Нечасті: 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. Поодинокі: набряк.

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

Часті: підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази. Нечасті: шлуночкова тахіаритмія, гіпотензія, набряк, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках 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 повідомлялося про побічні ефекти, які, вірогідно, можуть також виникнути під час лікування моксифлоксацином: підвищений внутрішньочерепний тиск (включаючи ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія.

**У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та існуючих факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні, а іноді на декілька відразу, системи органів та органи чуття (у тому числі такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, парестезії і невралгії, пов'язані з нейропатією, втома, психіатричні симптоми (включаючи порушення сну, тривожність, панічні атаки, депресію і суїцидальні думки), порушення пам'яті і концентрації, порушення слуху, зору, смаку та нюху).*

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

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

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Не охолоджувати! Не заморожувати!

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

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

Упаковка. По 250 мл у пляшці, по 1 пляшці в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Інфузія».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 23219, Вінницька обл., Вінницький р-н, с. Вінницькі Хутори, вул. Немирівське шосе, б. 84А.

Заявник. Приватне акціонерне товариство «Інфузія».

Місцезнаходження заявника. Україна, 04073, м. Київ, Московський проспект, б. 21-А.