

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АВЕЛОКС®

(AVELOX®)

Склад:

діюча речовина: moxifloxacin;

1 флакон (250 мл розчину) містить моксифлоксацину гідрохлориду 436 мг, що відповідає 400 мг моксифлоксацину;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтого кольору.

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 (MIK).

Механізм резистентності

Резистентність до фторхінолонів може виникати в результаті мутацій ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми включають надмірну експресію ефлюкських 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 EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) (01.01.2012):

Таблиця 1

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

*Не пов'язані з видами межові значення були визначені головним чином на основі співвідношення фармакокінетичних 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

*Staphylococcus aureus**

Streptococcus agalactiae (група B)

Streptococcus milleri group* (*S. anginosus*, *S. constellatus* ma *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (група A)

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 інфузії препарату у дозі 400 мг протягом 1 години максимальна концентрація препарату досягається у кінці інфузії і становить приблизно 4,1 мг/л, що більше приблизно на 26 % цього показника при застосуванні препарату перорально (3,1 мг/л).

Показник AUC становить близько 39 мг*год/л після внутрішньовенного введення, що тільки незначною мірою перевищує цей параметр при застосуванні препарату перорально (35 мг*год/л); абсолютна біодоступність становить приблизно 91 %. При внутрішньовенному введенні моксифлоксацину немає потреби в корекції доз відповідно до віку або статі пацієнтів. Фармакокінетика є лінійною в діапазоні 50-200 мг для одноразової пероральної дози, до 600 мг

для одноразової внутрішньовенної дози і до 600 мг для застосування 1 раз на добу протягом 10 днів.

Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється у позасудинному просторі. Об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{ss}) становить близько 2 л/кг. За результатами досліджень *in vitro* та *ex vivo*, зв'язування з білками 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 в дозі 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 з моксифлоксацином введення ранітидину та пробенециду не змінює нирковий кліренс вихідного лікарського засобу.

Ниркова недостатність

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

Порушення функції печінки

Дані досліджень фармакокінетики, проведених за участю пацієнтів з печінковою недостатністю (класи A, B за класифікацією Чайлда-П'ю), не дають змоги остаточно визначити, чи є якісь

відмінності у показниках пацієнтів із порушенням функції печінки та здорових добровольців. Порушення функції печінки було пов'язане з більшою експозицією M1 у плазмі крові, тоді як експозиція вихідної лікарської речовини була аналогічною експозиції у здорових добровольців. Достатнього досвіду клінічного застосування моксифлоксацину для лікування пацієнтів із порушенням функції печінки немає.

Доклінічні дані з безпеки

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

Слід звернути увагу на офіційні інструкції 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»);
- дитячий вік (до 18 років);
- захворювання/патологія сухожиль в анамнезі, пов'язані із застосуванням хінолонів.

Під час доклінічних та клінічних досліджень після введення моксифлоксацину спостерігалися зміни електрофізіологічних параметрів серцевої діяльності, що проявлялися подовженням інтервалу QT. З цієї причини моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам із:

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

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

Через недостатній клінічний досвід застосування моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам із порушенням функції печінки (клас C 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 викликати подовження інтервалу QTc. Цей ефект може призвести до розвитку шлуночкових аритмій, включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу пірует. Із цієї причини застосування моксифлоксацину в комбінації з будь-яким із нижчезазначених лікарських засобів протипоказане (див. також розділ «Протипоказання»):

- антиаритмічні 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 чи рівень вказаної кривої.

Під час досліджень за 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 відмічені зміни фармакокінетики глібенкламід не викликали змін параметрів фармакодинаміки (рівень глюкози в крові, рівень інсуліну). Отже, клінічно значимої 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 цефалоспорини. Факторами ризику є інфекційні захворювання і запальний процес, вік і загальний стан пацієнта. У зв'язку з цим важко встановити, чим саме викликані зміни МНВ: інфекцією або лікуванням. Як застережний захід можна частіше перевіряти МНВ. За потреби слід провести належну корекцію дози перорального коагулянту.

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

ітраконазол.

Дослідження *in vitro* із застосуванням ферментів цитохрому P450 людини підтвердили ці результати. Таким чином, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому P450 є малоімовірною.

Взаємодія з їжею

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

Особливі заходи безпеки.

Один флакон препарату призначений виключно 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 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.

Особливості застосування.

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

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

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

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

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

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку аритмії (наприклад, гостра ішемія міокарда), оскільки такі хворі мають підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії (включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу пірует) та зупинки серця (див. також розділи «Протипоказання» 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 може спостерігатися більша чутливість до дії препаратів, що викликають подовження інтервалу QT_c, таких як моксифлоксацин, тому такі хворі потребують особливої уваги.

Підвищена чутливість/алергічні реакції

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

Тяжкі порушення функції печінки

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

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

Тяжкі шкірні реакції

Під час застосування моксифлоксацину (див. розділ «Побічні реакції») повідомлялося про випадки тяжких шкірних реакцій, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), також відомий як синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які могли загрожувати життю або бути летальними. Під час призначення лікарського засобу пацієнтів слід попереджати про ознаки та симптоми тяжких реакцій шкіри і старанно за ними спостерігати. При появі ознак та симптомів, що свідчать про такі реакції, моксифлоксацин слід негайно відмінити і розглянути альтернативне лікування. Якщо при терапії моксифлоксацином у пацієнта розвинулись тяжкі шкірні реакції, такі як ССД, ТЕН або ГГЕП, лікування моксифлоксацином у цього пацієнта у жодному разі не слід поновлювати.

Пацієнти, схильні до розвитку судом

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

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

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

-

Периферична нейропатія

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

Реакції з боку психіки

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

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, хворі на тяжку міастенію

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

Запалення сухожилка та розрив сухожилків

Під час терапії хінолонами та фторхінолонами можуть спостерігатися запалення та розриви сухожилків (особливо, але не обмежуючись, ахіллового сухожилка), іноді – двосторонні, що розвиваються навіть протягом 48 годин після початку лікування і можуть тривати навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Ризик тендиніту та розриву сухожилків підвищується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю, пацієнтів з трансплантатами солідних органів та у хворих, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування із кортикостероїдами.

При появі перших симптомів тендиніту (наприклад болісного набрякання або запалення) застосування моксифлоксацину слід припинити та розглянути альтернативну терапію. Для ушкодженої(их) кінцівки(ок) слід розпочати відповідне лікування (наприклад, іммобілізація). При розвитку симптомів тендинопатії не слід застосовувати кортикостероїди.

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

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми аорти та розшарування стінки аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та розвитку регургітації на аортальному і мітральному клапанах після застосування фторхінолонів. Повідомлялося про рідкісні випадки аневризми аорти та розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (у тому числі летальним), а також регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які застосовували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Тому фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та розгляду інших терапевтичних можливостей для пацієнтів з аневризмою або вродженою вадою серцевого клапана в анамнезі чи для пацієнтів із діагностованою аневризмою аорти та/або розшаруванням стінки аорти чи захворюванням серцевих клапанів, а також за наявності інших факторів ризику або станів, що сприяють розвитку і аневризми аорти та розшарування стінки аорти, і регургітації/недостатності клапанів серця (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або васкулярний синдром Ехлерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або також аневризми аорти та її розшарування (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена), або також регургітації/недостатності клапанів серця (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик розвитку аневризми і розшарування стінки аорти, а також їх розриву може бути підвищений у пацієнтів, які отримують одночасну терапію системними кортикостероїдами.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю у грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря за невідкладною допомогою.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

моксифлоксацин, якщо вони не спроможні підтримувати належний об'єм рідини в організмі, оскільки зневоднення збільшує ризик виникнення ниркової недостатності.

Порушення з боку органів зору

У разі погіршення зору або будь-якого впливу на органи зору необхідно негайно звернутися за консультацією до лікаря-офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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 (див. розділ «Побічні реакції»). Дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку, хворих на діабет, які отримували одночасно з лікуванням моксифлоксацином пероральні гіпоглікемічні засоби (наприклад сульфонілсечовину) або інсулін. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. Хворим на цукровий діабет рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові.

Профілактика реакцій фотосенсибілізації

Під час застосування хінолонів у пацієнтів реєструвалися реакції фотосенсибілізації. Однак, за даними досліджень, при застосуванні моксифлоксацину ризик індукції реакцій фотосенсибілізації сонячного випромінювання чи ультрафіолетового опромінювання протягом лікування моксифлоксацином.

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази

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

Запалення тканин в періартеріальній зоні

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

Пацієнти зі специфічними ускладненими інфекціями шкіри та підшкірної клітковини

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

Вплив на біологічні тести

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

Пацієнти з інфекціями, викликаними метицилінорезистентним золотистим стафілококом (MRSA)

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

Інформація про допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 787 мг (приблизно 34 мкмоль) натрію в одному флаконі, що містить 250 мл розчину для інфузій, що еквівалентно 39,35 % максимальної добової дози натрію (2 г) згідно з рекомендаціями ВООЗ для дорослої людини.

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 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 центральної нервової системи (наприклад

запаморочення, гостру тимчасову втрату зору) або гостру та короткотривалу втрату свідомості (непритомність) (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам рекомендується перевірити свою реакцію на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

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

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

У ході клінічних досліджень більшість пацієнтів переходила на пероральний шлях застосування моксифлоксацину протягом 4 днів (негоспітальна пневмонія) або 6 днів (ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин). Рекомендована загальна тривалість внутрішньовенного та перорального лікування становить 7-14 днів для негоспітальних пневмоній та 7-21 день для ускладнених інфекційних захворювань шкіри та підшкірних тканин.

Спосіб застосування

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

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

Порушення функції нирок/печінки

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

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

Інші особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку та 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 проводити спеціальні заходи після випадкового передозування. У разі передозування проводять симптоматичне лікування. Оскільки можливе подовження інтервалу QT, потрібен ЕКГ-моніторинг. Одночасне застосування активованого вугілля із дозою моксифлоксацину 400 мг, що була введена перорально або внутрішньовенно, зменшує системну біодоступність лікарського засобу на понад 80 % або 20 % відповідно. Прийом активованого вугілля на початковій стадії абсорбції може бути ефективною профілактикою надлишкового збільшення системної експозиції моксифлоксацину у разі передозування після перорального прийому лікарського засобу.

Побічні реакції.

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

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

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

Класи систем органів	Часті	Нечасті	Поодинокі	Рідкісні	Невідомо
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, еозинофілія, подовження протромбінового часу/збільшення МНВ		підвищення рівня протромбіну/зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія	

З боку імунної системи		алергічні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)	анафілаксія, включаючи у рідкісних випадках шок, що загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»), алергічний набряк/ангіоневротичний набряк (включаючи набряк гортані, що потенційно загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»)		
Ендокринні розлади				синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ)	
Порушення метаболізму та харчування		гіперліпідемія	гіперглікемія, гіперурикемія	гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома	
Психічні розлади*		реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/збудження	лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірій	деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою 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 інсомнія), тремор, вертиго, сонливість	гіпестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлади ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади (у тому числі <i>grand mal</i> напади) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення уваги, розлад мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія	гіперестезія	
З боку органів зору*		порушення зору, включаючи диплопію та розмитість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділ «Особливості застосування»)	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 білатеральна гостра трансліюмінація райдужки (див. розділ «Особливості застосування»)	

З боку органів слуху та вестибулярного апарату*			дзвін у вухах, порушення слуху включаючи глухоту (зазвичай оборотну)		
З боку серця**	подовження інтервалу QT у хворих із гіпокаліємією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»)	подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія	шлуночкові тахіаритмії, непритомність (наприклад гостра та короткотривала втрата свідомості)	неспецифічні аритмії, піруетна шлуночкова тахікардія (<i>torsade de pointes</i>) (див. розділ «Особливості застосування»), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку судин**		вазодилатація	артеріальна гіпертензія, гіпотензія	васкуліт	
З боку дихальної системи, 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 із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембрана-нозний коліт, що у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненням) (див. розділ «Особливості застосування»)		
Гепато-біліарні порушення	підвищення рівня трансаміназ	порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня ЛДГ (лактат-дегідрогенази)), підвищення рівня білірубину, ГГТП (гаммаглутаміл-транспептидази), лужної фосфатази крові	жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний)	фульмінантний гепатит, що може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри		бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю) (див. розділ «Особливості застосування»)	гострий генералізований екзанте-матозний пустульоз (ГГЕП)
З боку опорно-рухової системи, сполучної тканини*		артралгія, міалгія	тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), підвищення м'язового тонусу, судоми м'язів, м'язова слабкість	розрив сухожиль (див. розділ «Особливості застосування»), артрити, посилення ригідності м'язів як симптому <i>myasthenia gravis</i> (див. розділ «Особливості застосування»)	рабдо-міоліз
З боку нирок та сечо-видільного 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-) флебіт у місці інфузії	набряк		
--	-------------------------------------	--	--------	--	--

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

** Повідомлялося про рідкісні випадки аневризми аорти та розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (у тому числі летальним), а також регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які застосовували фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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 *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: підвищення внутрішньочерепного тиску (включаючи ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Несумісність.

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

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

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не нижче 15 °С.

Не заморожувати.

Препарат повинен зберігатись в оригінальній упаковці.

Упаковка.

По 250 мл розчину у флаконах. По 1 флакону разом з інструкцією для медичного застосування в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер АГ, Німеччина / Bayer AG, Germany

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Кайзер-Вільгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Німеччина/

Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368, Leverkusen, Germany.