

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**МОКСАНАЦИН**  
**(MOXANACIN)**

**Склад:**

діюча речовина: moxifloxacin;

1 флакон (250 мл розчину) містить моксифлоксацину гідрохлориду 436,33 мг, що відповідає 400 мг моксифлоксацину;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію сульфат безводний, кислота хлористоводнева 1,0 N та/або натрію гідроксид 1,0 N, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин зеленувато-жовтого кольору без видимих частинок.

**Фармакотерапевтична група.**

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

**Фармакологічні властивості.**

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Моксифлоксацин пригнічує бактеріальні топоізомерази типу II (ДНК-гіраза та топоізомераза IV), необхідні для реплікації, транскрипції та репарації бактеріальної ДНК.

Фармакокінетика/фармакодинаміка.

Здатність фторхінолонів знищувати бактерії безпосередньо залежить від їх концентрації. Фармакодинамічні дослідження фторхінолонів на тваринних моделях інфекційно-запальних захворювань та у людей свідчать, що основним визначальним фактором ефективності є співвідношення між площею під фармакокінетичною кривою (AUC<sub>24</sub>) та мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК).

Механізм резистентності.

Резистентність до фторхінолонів може виникати у результаті мутацій ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми включають надмірну експресію ефлюксних помп, непроникність та опосередкований протеїнами захист ДНК-гірази.

Переҳресна 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>Streptococcus 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>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 мг/л ≥ 25 мм	> 0,5 мг/л < 25 мм
<i>Moraxella 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	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

бактерій*		
*Не пов'язані з видами межові значення були визначені головним чином на основі співвідношення фармакокінетичних та фармакодинамічних даних і не залежать від МІК для окремих видів. Ці дані використовують для видів, що не мають індивідуально визначених межових значень, і не використовують 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 лікарського засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною.

Зазвичай чутливі види мікроорганізмів
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>+</sup> <i>Streptococcus agalactiae</i> (група В) <i>Streptococcus milleri group</i> * ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> та <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (група А) <i>Streptococcus viridans</i> група ( <i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> )
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Prevotella spp.</i>
<u>Інші мікроорганізми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Види, для яких можливий розвиток резистентності
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Резистентні мікроорганізми
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Ефективність достатньою мірою продемонстрована у клінічних дослідженнях. †Резистентний до метициліну <i>Staphylococcus aureus</i> дуже часто є одночасно резистентним і до фторхінолонів. У метицилінрезистентних <i>Staphylococcus aureus</i> рівень резистентності до моксифлоксацину становить понад 50 %. #Штами, які продукують β-лактамазу розширеного спектра (ESBL), є також резистентними до фторхінолонів.

Фармакокінетика.

Всмоктування та біодоступність

Після одноразової інфузії моксифлоксацину в дозі 400 мг протягом 1 години максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) досягається у кінці інфузії і становить приблизно 4,1 мг/л, що більше приблизно на 26 % від цього показника при застосуванні моксифлоксацину перорально (3,1 мг/л). АUC становить приблизно 39 мг•год/л після внутрішньовенного введення, що тільки незначною мірою перевищує цей параметр при застосуванні моксифлоксацину перорально (35 мг•год/л); абсолютна біодоступність становить приблизно 91 %. При внутрішньовенному введенні моксифлоксацину немає потреби в корекції доз відповідно до віку або статі пацієнтів. Фармакокінетика є лінійною в діапазоні 50-200 мг для одноразової пероральної дози, до 600 мг для одноразової внутрішньовенної дози і до 600 мг для застосування 1 раз на добу протягом 10 днів.

#### Розподіл.

Моксифлоксацин швидко розподіляється у позасудинному просторі. Об'єм розподілу у рівноважному стані ( $V_{ss}$ ) становить приблизно 2 л/кг. За результатами досліджень *in vitro* та *ex vivo* зв'язування з білками крові становить приблизно 40–42 % незалежно від концентрації. 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 вистилки відповідно через 2,2 години після перорального прийому дози. Відповідна максимальна концентрація в альвеолярних макрофагах становила 56,7 мг/кг. У рідині шкірних пухирців концентрація 1,75 мг/л відзначалася через 10 годин після внутрішньовенного введення. Профіль «вільна концентрація-час» для інтерстиціальної рідини є аналогічним профілю для плазми крові з досягненням максимальної вільної концентрації 1,0 мг/л (середнє геометричне значення) приблизно через 1,8 години після внутрішньовенного введення моксифлоксацину.

#### Метаболізм.

Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками (приблизно 40 %), а також із калом/жовчю (приблизно 60 %) як у незміненому стані, так і у вигляді сульфосполук (M1) і глюкуронідів (M2). M1 і M2 є метаболітами, релевантними лише для людини, обидва вони є мікробіологічно неактивними. Під час досліджень *in vitro* та клінічних досліджень фази I не спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами, задіяними у біотрансформації фази I, включаючи ферменти системи цитохрому P<sub>450</sub>. Ознак окиснювального метаболізму немає.

#### Виведення.

Період напіввиведення моксифлоксацину з плазми крові становить приблизно 12 годин. Середній встановлений загальний кліренс після введення 400 мг становить від 179 до 246 мл/хв. Після внутрішньовенного введення в дозі 400 мг виведення моксифлоксацину із сечею у незміненому вигляді становило приблизно 22 %, з калом – 26 %. Виведення дози (незміненого моксифлоксацину та метаболітів) становило загалом приблизно 98 % після внутрішньовенного введення лікарського засобу. Нирковий кліренс становить приблизно 24-53 мл/хв та свідчить про часткову канальцеву реабсорбцію лікарського засобу 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 порушеннями функції нирок (включаючи пацієнтів із кліренсом креатиніну > 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Зі зниженням функції нирок концентрація метаболіту M2 (глюкуроніду) збільшується майже у 2,5 раза (з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

#### Порушення функції печінки.

Дані досліджень фармакокінетики, проведених з участю пацієнтів із печінковою недостатністю (класи А, В за класифікацією Чайлда-П'ю), не дають змоги остаточно визначити, чи є якісь відмінності у показниках пацієнтів із порушеннями 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 порушеннями функції печінки немає.  
Доклінічні дані з безпеки.

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

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

Після внутрішньовенного застосування системна токсичність була найбільш вираженою при введенні моксифлоксацину шляхом болюсних ін'єкцій (45 мг/кг) і не 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 необхідність уникати інтраартеріального введення моксифлоксацину.

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

В умовах *in vitro* моксифлоксацин у високих концентраціях впливав на електрофізіологічні параметри серцевої діяльності, що могло спричинити подовження інтервалу QT. Після внутрішньовенного застосування моксифлоксацину тваринам у дозі 30 мг/кг шляхом інфузій тривалістю 15, 30 або 60 хвилин відзначалася залежність ступеня подовження інтервалу QT від швидкості інфузії: що коротшим був час інфузії, то більш вираженим було подовження інтервалу QT. Подовження інтервалу QT не спостерігалось при введенні дози 30 мг/кг шляхом інфузії тривалістю 60 хвилин.

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

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

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Негоспітальна пневмонія.

Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин.

Моксанацин слід застосовувати тільки тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендують для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним.

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

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до моксифлоксацину, інших антибіотиків групи хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- 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 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;
- симптоматичною аритмією в анамнезі.

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

Через недостатній клінічний досвід застосування моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам із порушеннями функції печінки (клас C за класифікацією Чайлда-П'ю) та підвищенням рівня трансаміназ у п'ять разів і більше.

### ***Особливі заходи безпеки.***

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

Встановлено, що наведені нижче розчини є сумісними з розчином для інфузій моксифлоксацину 400 мг: вода для ін'єкцій; розчин натрію хлориду 0,9 %; розчин натрію хлориду 1-молярний; розчин глюкози 5 %, 10 %, 40 %; розчин ксиліту 20 %; розчин Рінгера; складні розчини натрію лактату (розчин Хартмана, лактатний розчин Рінгера). Інфузійний розчин моксифлоксацину не слід вводити сумісно з іншими лікарськими засобами.

Не застосовувати лікарський засіб у разі наявності видимих твердих домішок або у разі помутніння розчину.

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

### ***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 QTc. Цей ефект може призвести до розвитку шлуночкових аритмій, включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу пірует. Тому застосування моксифлоксацину у 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 лікарські засоби (терфенадин, астемізол, мізоластин);
- інші лікарські засоби (цизаприд, вінкамін IV, бепридил, дифеманіл).

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

Після багаторазового застосування моксифлоксацину у здорових добровольців спостерігалася 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 глібенкламіду призводило до зниження  $C_{max}$  глібенкламіду у плазмі крові приблизно на 21 %. Комбінація глібенкламіду з моксифлоксацином теоретично може спровокувати розвиток незначної короткотривалої гіперглікемії. Однак зафіксовані зміни фармакокінетики глібенкламіду не спричиняли змін параметрів фармакодинаміки (рівень глюкози у крові, рівень інсуліну). Отже, клінічно значущої взаємодії між моксифлоксацином та глібенкламідом немає.

#### Зміна значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Повідомляли про велику кількість випадків збільшення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували протимікробні засоби, особливо фторхінолони, макроліди, тетрацикліни, котримоксазол та деякі цефалоспорини. Факторами ризику є інфекційні захворювання і запальний процес, вік і загальний стан пацієнта. У зв'язку з цим важко встановити, чим саме спричинені зміни МНВ: інфекцією або лікуванням. Як застережний захід можна частіше перевіряти МНВ. У разі потреби слід провести належну корекцію дози перорального коагулянта.

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  $P_{450}$  людини підтвердили ці результати. Таким чином, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому  $P_{450}$  є мало ймовірною.

#### Взаємодія з їжею.

Моксанацин не проявляє клінічно значущої взаємодії з їжею, включаючи молочні продукти.

#### **Особливості застосування.**

Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам із серйозними побічними реакціями в анамнезі після застосування лікарських засобів, що містять хінолони або фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів моксифлоксацином слід розпочинати тільки у разі 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<sub>c</sub> та клінічні умови, за яких можливе подовження інтервалу QT<sub>c</sub>

Встановлено, що моксифлоксацин в окремих пацієнтів призводить до подовження інтервалу QT<sub>c</sub> на електрокардіограмі (ЕКГ). Ступінь подовження інтервалу QT може збільшуватися з підвищенням концентрації лікарського засобу 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 слід припинити при появі симптомів, що можуть бути пов'язані із серцевою аритмією, незалежно від того, чи підтверджується це результатами ЕКГ. Моксанацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі станами, що спричиняють розвиток 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 лікарських засобів, що спричиняють подовження інтервалу QT<sub>c</sub>, таких як моксифлоксацин, тому такі хворі потребують особливої уваги.

#### Підвищена чутливість/алергічні реакції.

Повідомляли про випадки розвитку підвищеної чутливості та алергічних реакцій після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. Анафілактичні реакції можуть набувати форми небезпечного для життя шоку навіть після першого застосування лікарського засобу. У разі клінічного прояву тяжких реакцій підвищеної чутливості необхідно припинити застосування моксифлоксацину та розпочати відповідне лікування (наприклад, терапію шоку).

#### Тяжкі порушення функції печінки.

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

#### Тяжкі шкірні реакції.

Повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, також відомий як синдром Лаєлла), синдром Стівенса-Джонсона (ССД) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку під час застосування моксифлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Під час лікування пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно контролювати їх стан. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, застосування моксифлоксацину слід негайно припинити та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася така серйозна реакція як ССД, ТЕН або ГГЕП із застосуванням левофлоксацину, лікування левофлоксацином у цього пацієнта в жодному разі не слід розпочинати повторно.

#### 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.

#### Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції.

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

#### Периферична нейропатія.

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

#### Реакції з боку психіки.

Психічні реакції можуть виникати навіть після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. У рідкісних випадках депресія або психічні реакції прогресували до розвитку суїцидальних думок і таких проявів самоагресії як спроби

самогубства (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта розвиваються такі реакції, лікування моксифлоксацином слід припинити та вжити відповідних заходів. Необхідно дотримуватися обережності, призначаючи моксифлоксацин пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі або з наявністю таких на даний час.

#### Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт.

Випадки діареї, асоційованої із застосуванням антибіотиків (ААД), та коліту, асоційованого із застосуванням антибіотиків (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт та діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, спостерігалися у зв'язку з застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, у тому числі моксифлоксацину. Ступінь прояву цих явищ може коливатися від діареї легкого ступеня до коліту з летальним наслідком. Тому важливо враховувати імовірність такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину розвивається тяжка діарея. При підозрюваній або підтвердженій ААД або ААК лікування із застосуванням протимікробних засобів, включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. Крім цього, необхідно вжити відповідних заходів, спрямованих на контроль інфекції, з метою зниження ризику її передачі. Пацієнтам, у яких розвивається тяжка діарея, протипоказані лікарські засоби, що пригнічують перистальтику.

#### Пацієнти, хворі на тяжку міастенію.

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

#### Запалення сухожилля, розрив сухожиль

Під час терапії хінолонами та фторхінолонами можуть спостерігатися запалення та розриви сухожиль (особливо, але не обмежуючись, ахіллового сухожилля), іноді двобічні, 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 сухожиль підвищується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю, пацієнтів із трансплантатами солідних органів та у пацієнтів, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування даного лікарського засобу 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.

#### Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Пацієнтам літнього віку, які мають розлади з боку нирок, слід з обережністю призначати моксифлоксацин, якщо вони не спроможні підтримувати належний об'єм рідини в організмі, оскільки зневоднення збільшує ризик виникнення ниркової недостатності.

#### Порушення з боку органів зору.

У разі погіршення зору або будь-якого впливу на органи зору необхідно негайно звернутися за консультацією до лікаря-офтальмолога (див. розділи «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами», «Побічні реакції»).

#### Дисглікемія.

Як і при застосуванні всіх фторхінолонів, під час лікування моксифлоксацином повідомляли про випадки відхилення від норми показників глюкози крові як у вигляді гіпоглікемії, так і у формі гіперглікемії. Дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку, хворих на діабет, які отримували одночасно з лікуванням моксифлоксацином пероральні гіпоглікемічні засоби (наприклад сульфонілсечовину) або інсулін. Хворим на цукровий діабет рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Профілактика реакцій фотосенсибілізації.

Під час застосування хінолонів у пацієнтів реєструвалися реакції фотосенсибілізації. Однак, за даними досліджень, при застосуванні моксифлоксацину ризик індукції реакцій фотосенсибілізації був низьким. У всякому разі пацієнтам необхідно уникати впливу

тривалого та/або інтенсивного сонячного випромінювання чи ультрафіолетового опромінювання протягом лікування моксифлоксацином.

#### Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази.

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

#### Запалення тканин у періартеріальній ділянці.

Моксанацин, розчин для інфузій, призначений винятково для внутрішньовенного застосування. Слід уникати інтраартеріального введення, оскільки у доклінічних дослідженнях при такому способі введення спостерігалось запалення тканин у періартеріальній ділянці.

#### Пацієнти зі специфічними ускладненими інфекціями шкіри та підшкірної клітковини

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

#### Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця.

У процесі епідеміологічних досліджень зафіксовано підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального і мітрального клапанів після застосування фторхінолонів, особливо у людей старшого віку. Повідомляли про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони.

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапана, або при наявності інших факторів ризику чи сприятливих умов:

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

У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам потрібно негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

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

#### Вплив на біологічні тести.

Моксанацин може впливати на результати аналізу на наявність *Mycobacterium spp.* шляхом пригнічення мікобактеріального росту, що, зі свого боку, може призвести до хибнонегативних результатів у пацієнтів, які приймають моксифлоксацин.

#### Пацієнти з інфекціями, спричиненими метицилінрезистентним золотистим стафілококом (MRSA).

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

*Важлива інформація про допоміжні речовини.*

Лікарський засіб містить 787 мг (приблизно 34 мкмоль) натрію в одній дозі. 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, Моксанацин не слід призначати вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю.

Немає даних щодо застосування лікарського засобу у період годування груддю. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину проникає у грудне молоко. У зв'язку з відсутністю даних щодо впливу на немовлят, яких годують груддю, та враховуючи експериментальний ризик шкідливого впливу фторхінолону на хрящі статевонезрілих тварин, що несуть основне навантаження, годування груддю протипоказане у період лікування моксифлоксацином (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність.

Дослідження на тваринах не виявили впливу на фертильність (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дослідження впливу моксифлоксацину на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами не проводили. Проте фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, можуть впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, спричиняючи реакції з боку ЦНС (наприклад, запаморочення, гостру тимчасову втрату зору) або гостру та короткотривалу втрату свідомості (непритомність) (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам рекомендується перевірити свою реакцію на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Дозування.

Рекомендований режим дозування 400 мг моксифлоксацину у вигляді інфузії 1 раз на добу. Початкова внутрішньовенна терапія може бути продовжена шляхом перорального застосування таблеток моксифлоксацину 400 мг за умови наявності клінічних показань. У процесі 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-й день для ускладнених інфекційних захворювань шкіри та підшкірних тканин.

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

У разі наявності показань розчин для інфузії можна вводити через Т-подібний катетер разом із сумісними інфузійними розчинами (див. розділ «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 порушеннями функції печінки достатньої інформації немає (див. розділ «Протипоказання»).

Інші особливі групи пацієнтів. Пацієнти літнього віку та хворі зі зниженою масою тіла не потребують корекції дози.

#### *Діти.*

У зв'язку з негативним впливом на хрящі молодих тварин (див. розділ «Фармакологічні властивості») застосування Моксанацину дітям (віком до 18 років) протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ефективність та безпека застосування моксифлоксацину дітям та підліткам не встановлені (див. розділ «Протипоказання»).

#### **Передозування.**

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

#### **Побічні реакції.**

Нижче наведені побічні реакції, що спостерігалися у процесі клінічних досліджень та у післяреєстраційний період у разі застосування моксифлоксацину в дозі 400 мг на добу (лише внутрішньовенна терапія, ступінчаста [внутрішньовенна/пероральна] та пероральна), та їх частота. Усі побічні реакції, за винятком нудоти та діареї, спостерігалися з частотою менше 3 %. У кожній групі побічні реакції 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 (неможливо оцінити на основі доступних даних).

Класи систем органів	Часті	Нечасті	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
<i>Інфекції та інвазії</i>	суперінфекції, пов'язані з резистентними бактеріями або грибками, наприклад оральний та вагінальний кандидоз				
<i>З боку кровоносної та лімфатичної систем</i>		анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, 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»)		
З боку ендокринної системи				синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (SIADH).	
З боку обміну речовин, метаболізму		гіперліпідемія	гіперглікемія, гіперурикемія	гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома	
З боку психіки*		реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/збудження	лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, що проявляється як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, 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,	гіпестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи	гіперестезія	

		розлади сну (переважно інсомнія), тремор, вертиго, сонливість	розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади (у тому числі <i>grand mal</i> напади) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення уваги, розлад мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія		
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 пацієнтів із гіпокаліємією (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»)	подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція	шлуночкові тахіаритмії, непритомність (наприклад, гостра та короткотривала втрата свідомості)	неспецифічні аритмії, піруетна шлуночкова тахікардія ( <i>torsade de pointes</i> ) (див. розділ «Особливості	

		передсердь, стенокардія.		застосування»), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»), аневризма та дисекція аорти.	
З боку судин**		вазодилатація	артеріальна гіпертензія, гіпотензія	васкуліт	
З боку дихальної системи		задишка (включаючи астматичний стан)			
З боку травної системи	нудота, блювання, біль у шлунково- кишковому тракті та у черевній порожнині, діарея	зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастрит, підвищення рівня амілази	дисфагія, стоматит, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембра- нозний коліт, що у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями) (див. розділ «Особливості застосування»)		
З боку гепатобілі- арної системи	підвищення рівня трансаміназ	порушення функції печінки (включаючи підвищення рівня ЛДГ (лактат- дегідрогенази)), підвищення рівня білірубіну, ГТП (гамма-глутаміл- транспептидази), лужної фосфатази крові	жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний)	фульмінантний гепатит, що може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у т.ч. з летальним наслідком). (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	гострий генералі- зований екзанте- матозний пусту-льоз (AGEP) (див. розділ «Особливості застосування»).

				застосування»).	
З боку кістково-м'язової системи*		артралгія, міалгія	тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), посмикування м'язів підвищення м'язового тону, судоми м'язів, м'язова слабкість	розрив сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»), артрит, посилення ригідності м'язів як симптому <i>myasthenia gravis</i> (див. розділ «Особливості застосування»)	рабдоміоліз
З боку сечовидільної системи		дегідратація	порушення функції нирок (включаючи збільшення рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)		
Загальні розлади та реакції у місці введення	реакції у місці ін'єкції та інфузії	погане самопочуття (переважно астения або втомлюваність), біль (включаючи біль у спині, грудній клітці, у ділянці таза та у кінцівках), посилене потовиділення, (тромбо-) флебіт у місці інфузії	набряк		

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

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

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

Часто: підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази.

*Нечасто:* шлуночкова тахіаритмія, артеріальна гіпотензія, набряк, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями, див. розділ «Особливості застосування»), судомні напади (у тому числі *grand mal* напади) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, порушення функції нирок (включаючи збільшення рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

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

**Повідомлення про підозрювані побічні реакції.**

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не нижче 15 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Не можна вводити інфузійний розчин Моксанацину 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».

**Упаковка.**

По 250 мл (400 мг) розчину у флаконі, 1 флакон в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

АНФАРМ ХЕЛЛАС С.А./ANFARM HELLAS S.A.

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

61-й км Національної Дороги Афіни-Ламія, 32009 Схіматарі Віотія, Греція/  
61st km Nat. Rd. Athens-Lamia, Schimatari Viotias 32009, Greece.