

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

**МАКСИЦИН®**  
**(MAXICIN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* моxифлоxасin;

1 мл розчину містить моxифлоxасину гiдрохлориду (у перерахуванні на моxифлоxасин) 20 мг;

*допомiжна речовина:* натрiю гiдроксид, кислота хлористоводнева концентрована, вода для iн'єкцiй.

**Лiкарська форма.** Концентрат для розчину для iнфузiй.

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

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні препарати для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хiнолонiв. Фторхiнолони. Моксифлоxасин. Код АТХ J01M A14.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

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

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Здатність фторхiнолонiв знищувати бактерії безпосередньо залежить від їх концентрації. Фармакодинамічні дослідження фторхiнолонiв 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 фторхiнолонiв може виникати в результаті мутацій ДНК-гірази та топоізомерази IV. Інші механізми включають надмірну експресію ефлюксних помп, непроникність та опосередкований протеїнами захист ДНК-гірази. Перехресна резистентність може очікуватися між моxифлоxасином та іншими фторхiнолонами.

Механізми резистентності, характерні для антибактеріальних засобів, що належать до інших класів, не впливають на антибактеріальну ефективність моxифлоxасину.

Межові значення

Клінічні МІК та межові значення дискового дифузійного тесту моxифлоxасину згідно з EUCAST (Європейський комітет тестування антимікробної чутливості) (01.01.2012):

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 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	> 0,5 мг/л

	≥ 23 мм	< 23 мм
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
	≥ 20 мм	< 17 мм
Межові значення, не пов'язані з видом мікроорганізмів*	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
* Межові значення, не пов'язані з видом мікроорганізмів, 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 може варіювати залежно від місцевості і з часом для окремих видів, тому бажано використовувати локальну інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звернутися за консультацією до спеціаліста, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що користь від застосування лікарського засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною.

<b>Зазвичай чутливі види мікроорганізмів</b>
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>+</sup> <i>Streptococcus agalactiae</i> (група В) <i>Streptococcus</i> групи <i>milleri</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</i> групи <i>viridans</i> ( <i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> )
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Інші мікроорганізми</u> <i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Види, для яких набута резистентність може бути проблемою при застосуванні</b>
<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 oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
<b>Природньо резистентні види мікроорганізмів</b>
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u>

## *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 продукують бета-лактамазу розширеного спектра (ESBL), зазвичай є також резистентними і до фторхінолонів.

### Фармакокінетика.

#### Всмоктування та біодоступність

Після одноразової 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії моксифлоксацину у дозі 400 мг максимальна концентрація препарату досягається у кінці інфузії і становить приблизно 4,1 мг/л, що приблизно на 26 % більше величини цього показника після застосування препарату перорально (3,1 мг/л). Після внутрішньовенного введення площа під кривою «концентрація – час» (AUC) становить близько 39 мг×год/л, що тільки незначною мірою перевищує цей параметр при застосуванні лікарського засобу перорально (35 мг×год/л). Абсолютна біодоступність становить приблизно 91 %.

При внутрішньовенному введенні моксифлоксацину немає потреби в корекції дозування відповідно до віку або статі пацієнтів.

Фармакокінетика є лінійною в діапазоні від 50 мг до 1200 мг для одноразової пероральної дози, до 600 мг для одноразової внутрішньовенної дози і до 600 мг для застосування 1 раз на добу протягом 10 днів.

#### Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється у позасудинному просторі. Об'єм розподілу у рівноважному стані ( $V_{ss}$ ) становить близько 2 л/кг. За результатами досліджень *in vitro* та *ex vivo*, зв'язування з білками становить приблизно 40–42 % незалежно від концентрації лікарського засобу. 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 лікарського засобу. 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.

#### Біотрансформація

Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками (близько 40 %) і з жовчю (близько 60 %) як у незмінену 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, включно з ферментами системи цитохрому P450. Ознак окислювального метаболізму не виявлено.

#### Виведення

Період напіввиведення моксифлоксацину з плазми крові становить приблизно 12 годин. Середній встановлений загальний кліренс після прийому 400 мг лікарського засобу становить від 179 до 246 мл/хв. Після внутрішньовенного введення 400 мг моксифлоксацину виведення препарату з сечею у незмінену вигляді становило близько 22 %, із калом – 26 %. Виведення дози (незміненого препарату та метаболітів) становило загалом приблизно 98 % після внутрішньовенного введення лікарського засобу. Нирковий кліренс становить приблизно 24–53 мл/хв та свідчить про часткову каналцеву реабсорбцію

препарату з нирок. Супутнє з моксифлоксацином введення ранітидину та пробенециду не змінює нирковий кліренс початкового лікарського засобу.

#### Порушення функції нирок

Не виявлено істотних змін фармакокінетики моксифлоксацину у пацієнтів із порушенням функції нирок (включно з пацієнтами, у яких кліренс креатиніну  $> 20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Зі зниженням функції нирок концентрація метаболіту М2 (ацилглюкуроніду) збільшується майже в 2,5 рази (з кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

#### Порушення функції печінки

Дані досліджень фармакокінетики, проведених з участю пацієнтів з печінковою недостатністю (класи А, В 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 підвищеним рівнем метаболіту М1 у плазмі крові. Рівень незміненого лікарського засобу залишається аналогічним 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 ( $\geq 60$  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 болюсної ін'єкції (45 мг/кг) і не відзначалася при введенні моксифлоксацину (40 мг/кг) шляхом повільної інфузії протягом 50 хвилин.

Після внутрішньоартеріального введення спостерігалися запальні зміни з поширенням на періартеріальні м'які тканини, що свідчить про те, що необхідно уникати даного шляху 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 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 спостерігали при введенні дози 30 мг/кг шляхом інфузії тривалістю 60 хвилин.

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

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

#### **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Максіцин® показаний для лікування наступних інфекційних захворювань:

- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекційні захворювання шкіри та м'яких тканин.

Моксифлоксацин слід застосовувати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендовані для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного використання антибактеріальних засобів.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до моксифлоксацину, до інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин;
- вагітність або період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- дитячий вік (пацієнти віком 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 у формі подовження 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 зниженою фракцією викиду лівого шлуночка;
- симптоматичними аритміями в анамнезі.

Моксифлоксацин не слід 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.

### **Особливі заходи безпеки.**

Один флакон лікарського засобу призначений винятково для одноразового застосування. Невикористаний розчин слід утилізувати.

Не використовувати лікарський засіб при наявності видимих часток або у разі помутніння концентрату.

При зберіганні у прохолодному місці можливе випадання осаду, який розчиняється при кімнатній температурі. Тому не рекомендується зберігати концентрат для розчину для інфузій при температурі нижче 15 °С.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, що здатні спричинити подовження інтервалу QTс. Цей ефект може призвести до розвитку шлуночкових аритмій, включно з поліморфною шлуночковою тахікардією типу пірует. Тому 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 фенотіазин, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
- трициклічні антидепресанти;
- деякі протимікробні засоби (саквінавір, спарфлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного застосування, пентамідин, протималярійні препарати, зокрема галофантрин);
- деякі антигістамінні препарати (терфенадин, астемізол, мізоластин);
- інші лікарські засоби (цизаприд, вінкамін для внутрішньовенного застосування, бепридил, дифеманіл).

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікування препаратами, що можуть знижувати рівень калію (наприклад петльові та тіазидні діуретики, проносні засоби та клізми (часте застосування), кортикостероїди, амфотерицин В), або препаратами, що можуть спричинити клінічно значущу брадикардію.

Після багаторазового застосування моксифлоксацину спостерігалось збільшення максимальної концентрації дигоксину у плазмі крові приблизно на 30 %. Однак значення АUC і мінімальна концентрація дигоксину у плазмі крові не змінювалися. При застосуванні моксифлоксацину одночасно з дигоксином особливі застережні заходи не потрібні.

Під час досліджень з участю добровольців, хворих на діабет, одночасне застосування моксифлоксацину перорально та глібенкламіду призводило до зниження максимальної концентрації глібенкламіду у плазмі крові приблизно на 21 %. Комбінація глібенкламіду з моксифлоксацином теоретично може спричинити розвиток незначної короткотривалої гіперглікемії. Однак відзначені зміни фармакокінетики глібенкламіду не спричиняли змін параметрів фармакодинаміки (рівень глюкози в крові, рівень інсуліну). Отже, клінічно значущої взаємодії між моксифлоксацином та глібенкламідом немає.

#### Зміни значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)

Повідомляли про велику кількість випадків збільшення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували антибактеріальні 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: інфекційним захворюванням або його лікуванням. Як застережний захід можна частіше перевіряти параметри коагуляції. За потреби слід провести належну корекцію дози перорального антикоагулянту.

Клінічні дослідження продемонстрували відсутність взаємодії моксифлоксацину з такими препаратами як ранітидин, пробенецид, пероральні контрацептиви, кальцієві добавки, морфін для парентерального застосування, 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 малоймовірною.

#### *Взаємодія з їжею*

Моксифлоксацин не проявляє клінічно значущої взаємодії з їжею, включно з молочними продуктами.

#### **Особливості застосування.**

Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, в анамнезі яких є серйозні побічні реакції, пов'язані з прийомом хінолоно- та фторхінолоновмісних лікарських засобів (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів моксифлоксацином слід розпочинати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. також розділ «Протипоказання»).

Переваги від лікування моксифлоксацином, особливо у разі інфекційних захворювань з легким перебігом необхідно оцінювати, беручи до уваги інформацію, яка міститься у цьому розділі.

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

У деяких пацієнтів моксифлоксацин спричиняє подовження інтервалу QT<sub>c</sub> на електрокардіограмі (ЕКГ). Ступінь подовження інтервалу QT може підвищуватися зі збільшенням концентрації лікарського засобу у плазмі крові внаслідок занадто швидкої внутрішньовенної 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. Детальніше див. у розділах «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Якщо під час лікування з'являються ознаки або симптоми серцевої аритмії, лікування слід припинити, незалежно від того, чи підтверджується це результатами ЕКГ.

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які схильні до розвитку серцевої аритмії (наприклад гостра ішемія міокарда), оскільки вони мають підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії (включно з поліморфною шлуночковою тахікардією 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 можуть спричинити клінічно значущу брадикардію (див. також розділ «Протипоказання»).

У жінок та пацієнтів літнього віку може спостерігатися більша чутливість до дії препаратів, що спричиняють подовження інтервалу QT<sub>c</sub>, таких як моксифлоксацин, тому такі пацієнти потребують особливої уваги.

#### Підвищена чутливість/алергічні реакції

Повідомляли про випадки підвищеної чутливості та алергічних реакцій після першого застосування фторхінолонів, включно з моксифлоксацином. Анафілактичні реакції можуть прогресувати до загрозливого для життя анафілактичного шоку навіть після першого застосування лікарського засобу. У разі клінічних проявів тяжких реакцій гіперчутливості 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 (включно з летальними випадками) (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи ознак і симптомів фульмінантного захворювання печінки, таких як астенія, що швидко розвивається та супроводжується жовтяницею, потемніння сечі, схильність до кровотеч або печінкова енцефалопатія, пацієнтам рекомендується проконсультуватися з лікарем перед продовженням лікування.

При появі ознак порушення функції печінки необхідно провести відповідні дослідження.

#### Тяжкі шкірні реакції, спричинені прийомом лікарського засобу

Повідомляли про розвиток тяжких шкірних побічних реакцій, спричинених прийомом лікарського засобу, які можуть мати летальний наслідок, включно з токсичним епідермальним некролізом (ТЕН, також відомий як синдром Лайелла), синдромом Стівенса – Джонсона (ССД) та гострим генералізованим екзантематозним пустульозом (ГГЕП), у пацієнтів, які отримували моксифлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»). Під

час призначення лікування моксифлоксацином слід попередити пацієнтів про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та проводити ретельний моніторинг стану. У разі появи перших ознак та симптомів, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити прийом моксифлоксацину і розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта розвинулася серйозна шкірна реакція, така як ССД, ТЕН або ГГЕП при застосуванні моксифлоксацину, лікування моксифлоксацином у цього пацієнта ні в якому разі не можна розпочинати повторно.

#### Пацієнти, схильні до судом

Відомо, що хінолони можуть спричиняти 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. У разі виникнення судом необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів.

#### Тривалі, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції

Повідомляли про розвиток дуже рідкісних, тривалих (кілька місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні системи організму (опорно-руховий апарат, нервову і психічну системи, органи чуття) у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку пацієнта та наявності факторів ризику. При появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції слід негайно припинити застосування моксифлоксацину і звернутися до лікаря.

#### Периферична невропатія

Зафіксовано випадки сенсорної або сенсомоторної поліневропатії у пацієнтів, які приймали хінолони або фторхінолони, що призводили до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які отримують моксифлоксацин, слід рекомендувати повідомляти свого лікаря у разі розвитку таких симптомів невропатії як біль, печіння, відчуття поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, з метою попередження розвитку потенційно необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Реакції з боку психіки

Реакції з боку психіки можуть виникати навіть після першого застосування хінолонів, включно з моксифлоксацином. 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 розладами або із психічними захворюваннями в анамнезі.

#### Антибіотикоасоційована діарея, включно з колітом

У зв'язку з застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, включно з моксифлоксацином, спостерігалися випадки виникнення антибіотикоасоційованої діареї (ААД) та антибіотикоасоційованого коліту (ААК), включно з псевдомембранозним колітом та діареєю, спричиненою *Clostridium difficile*, які за ступенем тяжкості варіюються від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Тому важливо враховувати ймовірність такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину розвивається тяжка діарея. У разі підозри або підтвердження ААД або ААК лікування із застосуванням антибактеріальних засобів, включно з моксифлоксацином, слід припинити та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. Крім цього, необхідно вжити відповідних заходів, спрямованих на контроль інфекції, з метою зниження ризику її передачі. Пацієнтам, у яких розвивається тяжка діарея, протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику.

#### Пацієнти з *myasthenia gravis*

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з *myasthenia gravis*, оскільки її симптоми можуть загостритися.

#### Тендиніт та розрив сухожилля



Тендиніт та розрив сухожилля (особливо ахіллового), іноді двобічний, можуть виникнути протягом 48 годин від початку лікування хінолонами та фторхінолонами, часом навіть протягом декількох місяців після припинення прийому лікарського засобу (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю, пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів, та у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди. Слід уникати супутнього застосування кортикостероїдів і фторхінолонів. У разі появи перших ознак тендиніту (наприклад болючий набряк або запалення суглобів) лікування моксифлоксацином слід негайно припинити і розглянути альтернативне лікування. Уражену кінцівку слід лікувати належним чином (наприклад забезпечити іммобілізацію). Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендинопатії.

Аневризма аорти і розшарування стінки аорти та регургітація/недостатність клапана серця  
Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми аорти і розшарування стінки аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, а також регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомляли про випадки аневризми аорти і розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (включно з летальними випадками), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Таким чином, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших варіантів терапії пацієнтам із обтяженим сімейним анамнезом (наявність аневризми або вродженої вади розвитку клапанів серця), пацієнтам із діагностованою аневризмою аорти та/або розшаруванням стінки аорти, або захворюванням клапанів серця, або при наявності інших факторів ризику, а саме:

- фактори ризику розвитку як аневризми аорти та розшарування стінки аорти, так і регургітації/недостатності клапана серця: захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит;
- фактори ризику розвитку аневризми аорти та розшарування стінки аорти: судинні захворювання, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності клапана серця: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми аорти і розшарування стінки аорти та їх розриву підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю у грудній клітці або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

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

#### Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам літнього віку, які мають порушення функції нирок і не спроможні підтримувати належний об'єм рідини в організмі, моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю, оскільки зневоднення збільшує ризик виникнення ниркової недостатності.

#### Порушення з боку органів зору

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

#### Коливання рівня глюкози у крові

Як і при застосуванні інших фторхінолонів, під час лікування моксифлоксацином повідомляли про коливання рівня глюкози у крові, включно з випадками гіперглікемії та гіпоглікемії (див. розділ «Побічні реакції»).

Дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку, хворих на діабет, які отримували одночасно з моксифлоксацином пероральні гіпоглікемічні засоби (наприклад препарати сульфонілсечовини) або інсулін. Повідомляли про випадки гіпоглікемічної коми. Пацієнтам із цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові.

#### Профілактика реакцій фотосенсибілізації

Зафіксовано випадки фотосенсибілізації на тлі застосування хінолонів. 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-фосфатдегідрогенази

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

#### Запалення тканин у періартеріальній зоні

Моксифлоксацин, концентрат для розчину для інфузій, призначений винятково для внутрішньовенного застосування. Слід уникати внутрішньоартеріального введення, оскільки в доклінічних дослідженнях при такому способі введення спостерігалось запалення тканин у періартеріальній зоні.

#### Пацієнти зі специфічними ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин

Клінічна ефективність моксифлоксацину при лікуванні тяжких опіків, фасциту та інфікованої діабетичної стопи, що супроводжується остеомієлітом, не встановлена.

#### Вплив на мікробіологічні дослідження

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

#### Пацієнти з інфекціями, спричиненими метицилінорезистентним золотистим стафілококом (MRSA)

Моксифлоксацин не рекомендується для лікування інфекцій, спричинених MRSA. При підозрі або наявності підтвердження того, що інфекція спричинена MRSA, необхідно розпочати лікування відповідним антибактеріальним лікарським засобом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *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 суглобів, 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»).

##### Період годування груддю

Немає даних щодо застосування лікарського засобу у період годування груддю у жінок. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину проникає у грудне молоко. У зв'язку з відсутністю даних щодо впливу на немовлят, яких

годують груддю, та враховуючи експериментальний ризик шкідливого впливу фторхінолонів на хрящі суглобів, які несуть основне навантаження, у статевонезрілих тварин, годування груддю під час лікування моксифлоксацином протипоказане (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, включно з моксифлоксацином, можуть впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, спричиняючи реакції з боку ЦНС (наприклад запаморочення, гостра тимчасова втрата зору) або гостру та короткотривалу втрату свідомості (непритомність) (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам рекомендується спостерігати за реакцією свого організму на моксифлоксацин, перш ніж розпочинати керування 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 перейшли на пероральний шлях застосування моксифлоксацину протягом 4 днів (негоспітальна пневмонія) або 6 днів (ускладнені інфекційні захворювання шкіри та м'яких тканин). Загальна рекомендована тривалість внутрішньовенного та перорального лікування становить 7–14 днів для негоспітальних пневмоній та 7–21 день для ускладнених інфекційних захворювань шкіри та м'яких тканин.

##### Порушення функції нирок/печінки

Пацієнти, які мають порушення функції нирок від легкого до важкого ступеня, та пацієнти, які перебувають на діалізі (гемодіаліз або довготривалий амбулаторний перитонеальний діаліз), не потребують корекції дози (докладніше 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 пацієнти зі зниженою масою тіла не потребують корекції дози.

##### *Спосіб застосування*

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

##### Приготування розчину

Застосовувати тільки розведений лікарський засіб!

Для приготування розчину для інфузії вміст флакона лікарського засобу Максіцин® слід розвести в сумісному інфузійному розчині (див. нижче). Мінімальний об'єм готового розчину для інфузії повинен становити не менше 250 мл.

Встановлено, що наведені нижче розчини сумісні з концентратом для розчину для інфузій Максіцин®:

- вода для ін'єкцій;
- 0,9 % розчин натрію хлориду;

Моксифлоксацин, концентрат для розчину для інфузій не слід вводити сумісно з іншими лікарськими засобами.

З мікробіологічної точки зору розчин рекомендовано використати одразу після приготування.

При наявності показань готовий розчин для інфузії можна вводити через Т-подібний катетер разом із сумісними інфузійними розчинами.

#### *Діти.*

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Максацин® дітям не встановлені, тому застосування препарату дітям протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

#### **Передозування.**

Не рекомендовано проводити спеціальні заходи після випадкового передозування. У разі передозування необхідно розпочати 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 надмірної концентрації моксифлоксацину у плазмі крові 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 внутрішньовенне, ступінчасте [внутрішньовенне/пероральне] та пероральне застосування). Побічні реакції класифіковано за частотою їх виникнення.

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

У кожній групі побічні ефекти визначені у порядку зменшення їх тяжкості. Частота виникнення побічних реакцій визначена таким чином: часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Класи систем органів (MedDRA)	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
Інфекції та інвазії	суперінфекції, пов'язані з резистентними бактеріями або грибками, наприклад оральний та вагінальний кандидоз				
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи		анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження		підвищення рівня протромбіну/ зменшення МНВ, агранулоцитоз, панцитопенія	

		протромбінового часу/ збільшення МНВ			
Порушення з боку імунної системи		алергічні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)	анафілаксія, включно, у рідкісних випадках, з шоком, що загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»), алергічний набряк/ ангіоневротичний набряк (включно з набряком гортані, що потенційно загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»)		
Порушення обміну речовин, метаболізму		гіперліпідемія	гіперглікемія, гіперурикемія	гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома	
Психічні розлади*		тривожність, підвищення психомоторної активності/ збудження	емоційна лабільність, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, що проявляється як суїцидальні думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, делірій	деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, що проявляється як суїцидальні думки або спроби самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)	
Неврологічні розлади*	головний біль, запаморочення	парестезія/ дизестезія, порушення смаку (включно	гіпестезія, порушення нюху (включно з втратою	гіперестезія	

		з агевзією у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), тремор, вертиго, сонливість	нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включно з розладом ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади (включно з тоніко-клонічними судомними нападами) (див. розділ «Особливості застосування»), порушення уваги, розлад мовлення, амнезія, периферична невропатія та поліневропатія		
Порушення з боку органів зору*		порушення зору, включно з диплопією, 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 трансілюмінація райдужної оболонки (див. розділ «Особливості застосування»)	
Порушення з боку органів			дзвін у вухах, порушення		

слуху та вестибулярного апарату*			слуху включно з глухотою (зазвичай оборотною)		
Кардіальні порушення**	подовження інтервалу QT у пацієнтів із гіпокаліємією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»)	подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія	шлуночкові тахіаритмії, непритомність (наприклад раптова та короткотривала втрата свідомості)	неспецифічна аритмія, шлуночкова тахікардія типу пірует ( <i>torsade de pointes</i> ) (див. розділ «Особливості застосування»), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»)	
Судинні розлади**		вазодилатація	артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	васкуліт	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		задишка (включно з астматичним станом)			
Шлунково-кишкові розлади	нудота, блювання, гастроінтестинальний біль та біль у черевній порожнині, діарея	зниження апетиту та зменшення споживання їжі, запор, диспепсія, здуття, гастрит, підвищення рівня амілази	дисфагія, стоматит, антибіотико-асоційований коліт (включно з псевдомембранозним колітом, що у рідкісних випадках пов'язаний із загрозливими для життя ускладненнями) (див. розділ «Особливості застосування»)		
Розлади гепато-біліарної системи	підвищення рівня трансаміназ	порушення функції печінки (включно з підвищенням рівня лактат-	жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний)	фульмінантний гепатит, що може призвести до розвитку небезпечної для	

		дегідрогенази (ЛДГ)), підвищення рівня білірубину, гаммаглутаміл-транспептидази (ГГТП), лужної фосфатази		життя печінкової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»)	
Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини		свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри		бульозні шкірні реакції, такі як ССД або ТЕН (що потенційно загрожують життю) (див. розділ «Особливості застосування»)	ГГЕП
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини*		артралгія, міалгія	тендиніт (див. розділ «Особливості застосування»), судоми м'язів, посмикування м'язів, м'язова слабкість	розрив сухожилля (див. розділ «Особливості застосування»), артрит, посилення ригідності м'язів, загострення симптомів <i>myasthenia gravis</i> (див. розділ «Особливості застосування»)	Рабдоміоліз
Розлади з боку сечовидільної системи		дегідратація	порушення функції нирок (включно зі збільшенням рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)		
Загальні розлади та реакції у місці введення*	реакції у місці введення	загальна слабкість (переважно астения або втомлюваність), біль (включно з болем у спині, грудній клітці, у ділянці таза та у кінцівках), посилене	набряки		



		потовиділення, флебіт			
--	--	--------------------------	--	--	--

\* Повідомляли про випадки дуже рідкісних, тривалих (кілька місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні системи органів (у тому числі такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, порушення зору, смаку і запаху), пов'язаних із застосуванням хінолонів і фторхінолонів, незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

\*\* Повідомляли про випадки розвитку аневризми та розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (включно з летальними випадками), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота розвитку нижчезазначених побічних ефектів була вищою у пацієнтів, які отримували парентеральне лікування (незалежно від подальшого перорального лікування).

Часто	підвищення ГГТП
Нечасто	шлуночкова тахіаритмія, гіпотензія, набряки, антибіотикоасоційований коліт (включно з псевдомембранозним колітом, у рідкісних випадках пов'язаний із загрозливими для життя ускладненнями, див. розділ «Особливості застосування»), судомні напади (включно з тоніко-клонічними судомними нападами) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, порушення функції нирок (включно зі збільшенням рівня азоту сечовини крові та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)

Під час лікування іншими фторхінолонами дуже рідко повідомляли про побічні ефекти, які також можуть виникнути під час лікування моксифлоксацином: підвищення внутрішньочерепного тиску (включно з доброякісною внутрішньочерепною гіпертензією), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

#### **Несумісність.**

Максіцин<sup>®</sup>, концентрат для розчину для інфузій, не слід одночасно вводити з такими розчинами:

- 10 %, 20 % розчин натрію хлориду;
- 4,2 %, 8,4 % розчин натрію гідрокарбонату.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими препаратами, крім тих, що зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 20 мл у флаконі; по 1 флакону у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Юрія-Фарм».

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

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.