

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ГАТИФЛОКСАЦИН
(GATIFLOXACIN)

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості: розчин від світло-жовтого до зеленувато-жовтого кольору;

склад: 1 мл розчину містить 2 мг гатифлоксацину;

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

Форма випуску. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолінів.

Код АТС J01M A16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Механізм дії гатифлоксацину відрізняється від механізму дії пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів, макролідів та тетрациклінів. Гатифлоксацин діє на мікроорганізми, які стійкі до перелічених антибіотиків. Не існує перехресної стійкості між гатифлоксацином та вказаними класами антибіотиків. Гатифлоксацин - 8-метоксифтор- хінолон має антибактеріальну активність відносно широкого спектра грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів: грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;

відносно чутливі грампозитивні мікроорганізми: *Streptococcus milieri*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis* (включаючи метицилінрезистентні штами), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Corynebacterium diphtheriae*;

чутливі збудники - грамнегативні мікроорганізми *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, продукуючі β-лактамази), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (включаючи штами, продукуючі β-лактамази), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, продукуючі β-лактамази);

відносно чутливі - грамнегативні мікроорганізми *Bordetella pertussis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter intermedius*, *Enterobacter sakazaki*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*;

відносно чутливі анаероби *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Porphyromonas anaerobius*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Porphyromonas magnus*, *Prevotella spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens.*, *Clostridium ramosum*;

чутливі збудники, атипів форми *S.pneumoniae*, *C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *Ureaplasma*;

відносно чутливі атипів форми - *Legionella pneumophila*, *Caxiella burnettii*.

До гатифлоксацину чутливі такі збудники, як мікобактерії туберкульозу, *H. Pylori*.

Гатифлоксацин ефективний відносно бактерій, резистентних до β-лактамних та макролідних антибіотиків.

Протибактеріальна дія гатифлоксацину забезпечується завдяки пригніченню ДНК гірази та топоізомерази IV. ДНК гіраза є важливим ферментом, який бере участь у редуплікації ДНК збудників. Топоізомераза IV є ферментом, який відіграє провідну роль у поділі хромосом ДНК при поділі бактеріальної клітини. Виявилось, що С-8-метоксична половина має більшу активність та повільніший розвиток резистентності у порівнянні з неметоксичною С-8 половиною.

Фармакокінетика. Фармакокінетика гатифлоксацину при введенні доз в інтервалі від 200 мг до 800 мг

протягом періоду до 14 днів є лінійною і залежить від часу. Зв'язування з білками плазми становить приблизно 20 % і не залежить від концентрації. Гатифлоксацин широко розподіляється в основних тканинах і рідинах організму. Внаслідок швидкого розподілу гатифлоксацину в тканинах концентрація в більшості цільових тканин є вищою за концентрацію в сироватці крові. В організмі людини гатифлоксацин піддається обмеженій біотрансформації, причому менше 1% введеної дози виводиться з сечею у вигляді етилендіамінових і метилетилендіамінових метаболітів. Більше 70 % гатифлоксацину виводиться в незміненому вигляді з сечею протягом 48 год після введення, 5 % виводиться з калом. Середній період напіввиведення становить від 7 до 14 год.

Показання для застосування. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до гатифлоксацину мікроорганізмами, а саме: загострення хронічного бронхіту, гострий бактеріальний синусит, негоспітальна пневмонія, неускладнені та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (цистити, пієлонефрити), неускладнена уретральна гонорея у чоловіків, ендocerвікальна і ректальна гонорея у жінок.

Спосіб застосування та дози. *Перед введенням необхідно провести внутрішньошкірну пробу на переносимість препарату, за умови відсутності протипоказань до її проведення.* Рекомендовані дози гатифлоксацину наведені в табл. 1 і підходять всім пацієнтам старше 18 років з кліренсом креатиніну 40 мл/хв і вище. Дози для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 40 мл/хв наведені в підрозділі ниркової недостатності розділу “Особливості застосування”. Гатифлоксацин вводиться 1 раз на добу.

Таблиця 1. Рекомендовані дози гатифлоксацину у пацієнтів старше 18 років

Інфекційне захворювання, спричинене чутливими мікроорганізмами	Добова доза	Тривалість лікування
Загострення хронічного бронхіту бактеріальної природи	400 мг	5 днів
Гострий синусит	400 мг	10 днів
Позагоспітальна пневмонія	400 мг	7–14 днів
Неускладнені інфекції шкіри і шкірних структур	400 мг	7–10 днів
Неускладнені інфекції сечових шляхів	200 мг або 400 мг	3 дні
Ускладнені інфекції сечових шляхів	400 мг	7–10 днів
Гострий пієлонефрит	400 мг	7–10 днів
Неускладнена уретральна гонорея у чоловіків; ендocerвікальна і ректальна гонорея у жінок	400 мг	одноразово

Гатифлоксацин розчин для інфузій можна вводити тільки шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилин. Швидкої інфузії або введення у вигляді болусу слід уникати. Перед введенням розчин слід візуально перевірити на наявність механічних включень. Не слід використовувати упаковки, які містять видимі механічні включення. Невикористані порції розчину після введення повинні бути знищені.

Побічна дія. В клінічних дослідженнях побічні ефекти гатифлоксацину були м'якими в більшості випадків і вимагали відміни препарату тільки у 2,7 % пацієнтів. Найчастіше виникали наступні побічні ефекти: нудота (8 %), вагініт (6 %), діарея (4 %), головний біль (3 %), головокружіння (3 %). Реакції в місці ін'єкції відзначалися у 5 % пацієнтів.

Організм в цілому: алергічні реакції, астенія, біль у спині, біль у грудях, озноб, набряк обличчя, гарячка.

Серцево-судинна система: гіпертензія, серцебиття.

Травна система: біль в животі, анорексія, закреп, диспепсія, метеоризм, гастрит, глосит, виразки в роті, оральний моніліаз, стоматит, блювання.

Обмін речовин: гіперглікемія, периферичні набряки, спрага.

Скелетно-м'язова система: артралгія, спазми м'язів ніг.

Нервова система: збудження, тривожність, сплутаність свідомості, безсоння, нервозність, парестезія, сонливість, тремор, вазодилатація, вертиго.

Респіраторна система: задишка, фарингіт.

Шкіра та придатки: сухість шкіри, свербіж, висипи, спітніння.

Органи чуття: аномалії зору, викривлення смаку, дзвін у вухах.

Сечостатева система: дизурія.

Протипоказання. Застосування гатифлоксацину протипоказане у осіб з гіперчутливістю до гатифлоксацину або будь-якого препарату з групи хінолінів.

Передозування. В дослідженнях на тваринах гатифлоксацин демонстрував низьку токсичність. Мінімальні летальні дози при пероральному застосуванні у щурів і собак перевищували 2000 мг/кг і 1000 мг/кг, відповідно. Клінічні ознаки передозування включають зниження активності та частоти дихання, блювання, тремор і конвульсії.

У випадку гострого перорального передозування слід випорожнити шлунок за допомогою блювання або промивання. За пацієнтом слід ретельно спостерігати і призначити симптоматичне і підтримуюче лікування. Слід підтримувати належну гідратацію. Досить низькою є ефективність діалізу (приблизно 14 % препарату видаляється протягом 4 годин) та хронічного амбулаторного перитонеального діалізу (приблизно 11 % видаляється протягом 8 днів).

Особливості застосування.

Безпечність застосування гатифлоксацину у дітей (вік до 18 років), вагітних жінок та жінок, що годують груддю, не досліджувалася, тому не слід застосовувати препарат таким пацієнтам.

Оскільки гатифлоксацин виводиться переважно нирками, необхідна корекція доз гатифлоксацину у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 40 мл/хв (табл. 2). У пацієнтів на гемодіалізі гатифлоксацин вводять після сеансу діалізу. Режими лікування неускладненої гонореї (400 мг одноразово) та неускладнених інфекцій сечових шляхів (200 мг на добу протягом 3 днів) не потребує корекції доз у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Таблиця 2. Рекомендовані дози гатифлоксацину у пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 40 мл/хв)

Кліренс креатиніну	Початкова добова доза	Подальша добова доза (починаючи з 2-го дня введення)
40 мл/хв	400 мг	400 мг щодня
< 40 мл/хв	400 мг	200 мг щодня
Гемодіаліз	400 мг	200 мг щодня
Безперервний перитонеальний діаліз	400 мг	200 мг щодня

Помірне ураження печінки не вимагає корекції доз. Даних щодо вираженої печінкової недостатності немає.

Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі. Гатифлоксацин може подовжувати інтервал QT у деяких пацієнтів, що може призводити до підвищення ризику вентрикулярних аритмій, в тому числі *torsades des pointes*. Рідкісні випадки *torsades des pointes* спонтанно виникали під час постмаркетингового застосування похідних хіноліну, в тому числі гатифлоксацину. Майже всі ці

випадки асоціювалися з одним або більше з наступних факторів ризику: вік старше 60 років, жіноча стать, базове захворювання серця, та/або застосування численних медикаментів. Вираженість подовження інтервалу QT зростає з підвищенням концентрації препарату, тому не слід перевищувати рекомендовані дози і рекомендовану швидкість внутрішньовенного введення. Гатифлоксацин не слід призначати пацієнтам з подовженням інтервалу QT в анамнезі, декомпенсованою гіпокаліємією, а також пацієнтам, що одержують антиаритмічні засоби класу IA (хінідин, прокаїнамід) або класу III (аміодарон, соталол). Слід дотримуватися обережності при призначенні гатифлоксацину пацієнтам, що отримують цизаприд, еритроміцин, антипсихотичні засоби або трициклічні антидепресанти.

Порушення рівнів глюкози в крові. Повідомлялося про порушення рівнів глюкози в крові при застосуванні гатифлоксацину, включаючи симптоматичну гіпер- і гіпоглікемію, звичайно у хворих на діабет. Тому слід здійснювати ретельний контроль глюкози крові під час лікування, а також особливо ретельне спостереження щодо ознак гіпер- або гіпоглікемії протягом перших 3 днів лікування.

Розрив сухожиль. Повідомлялося про випадки розриву сухожиль плеча, кисті та Ахілова сухожилля, які вимагали хірургічного відновлення та призводили до тривалої інвалідності у пацієнтів, що одержували похідні хіноліну, зокрема гатифлоксацин. Ризик може підвищуватися при одночасному застосуванні кортикостероїдів, особливо у людей похилого віку. Лікування гатифлоксацином слід припинити, якщо у пацієнта виникає біль, запалення або розрив сухожилля. Пацієнт повинен відпочивати і уникати фізичних навантажень до тих пір, поки не буде виключено діагноз тендоніту або розриву сухожилля.

Периферична нейропатія. Спостерігалися рідкісні випадки сенсорної або сенсорно-моторної аксональної полінейропатії, яка вражала дрібні та/або великі аксони і призводила до парестезій, гіпостезій, дизестезій та слабкості під час лікування похідними хіноліну.

Гіперчутливість. Повідомлялося про серйозні, іноді смертельні випадки гіперчутливості та/або анафілактичних реакцій при лікуванні похідними хіноліну. Ці реакції можуть виникати після першої дози препарату. У випадку появи висипів на шкірі або будь-яких інших ознак гіперчутливості лікування гатифлоксацином слід припинити.

Псевдомембранозний коліт. При застосуванні гатифлоксацину повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту, який може загрожувати життю. Цей діагноз повинен бути розглянутий у пацієнтів з діареєю, що виникла внаслідок введення антибактеріального засобу.

Інше. Повідомлялося про випадки підвищення внутрішньочерепного тиску та психозу у пацієнтів, що одержували похідні хіноліну. Препарати цього класу також можуть спричиняти стимуляцію нервової системи з тремором, непосидючістю, запамороченням, сплутаністю свідомості, галюцинаціями, паранойєю, депресією, нічним маренням та безсонням. У цих випадках застосування гатифлоксацину слід припинити і вжити відповідних заходів. Гатифлоксацин слід з обережністю призначати пацієнтам з відомими або підозрюваними розладами ЦНС, такими як виражений атеросклероз, епілепсія та інші фактори схильності до конвульсій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Існують тільки обмежені дані щодо сумісності гатифлоксацину з іншими лікарськими засобами для внутрішньовенного введення, тому одночасного введення з іншими лікарськими засобами слід уникати. Якщо одна й та сама внутрішньовенна лінія використовується для введення різних лікарських засобів, її слід промити перед інфузією гатифлоксацину та після неї інфузійним розчином, сумісним з гатифлоксацином (5 % розчин декстрози, 0,9 % розчин натрію хлориду, розчин Рінгера з лактатом).

Дигоксин. Спостерігалася підвищення концентрації дигоксину при одночасному застосуванні з гатифлоксацином. Тому слід спостерігати за пацієнтами, які вживають дигоксин, щодо ознак інтоксикації, визначати концентрацію дигоксину в сироватці та при необхідності коригувати дози дигоксину.

Пробенецид. Одночасне введення пробенециду і гатифлоксацину значно підвищувало біодоступність гатифлоксацину.

Варфарин. При супутньому введенні з гатифлоксацином не спостерігалася значних змін у часі зсідання. Однак, оскільки для деяких похідних хіноліну повідомлялося про підсилення ефекту

варфарину або його похідних, слід проводити відповідні аналізи коагуляції під час лікування.

НПВП. Супутнє застосування похідних хіноліну та нестероїдних протизапальних препаратів може підвищувати ризик стимуляції ЦНС та конвульсій.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі від 10 С до 25 С в захищеному від світла, недоступному для дітей місці. Не захищений від світла розчин зберігати не більше 3-х діб. Термін придатності — 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Розчин для інфузій 2 мг/мл по 200 мл, 400 мл у поліетиленовому флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Виробник. Алкон Парентералс (І) Лтд., (Ahlcon Parenterals (I) Ltd.).

Адреса. SP-918, Фейз-III, Бхіваді, Раджастан, Індія.
(SP-918, Phase- III, Bhiwadi, Rajasthan, India).