

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**АВЕЛОКС®**  
**(AVELOX®)**

**Склад:**

*Діюча речовина:* моxифлоxасин;

1 таблетка містить 436,8 мг моксифлоксацину гідрохлориду, що відповідає 400 мг моксифлоксацину;

*допоміжні речовини:* натрію кроскармелоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, макрогол 4000, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів.

Код АТС J01MA14.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Лікування нижченаведених інфекційних захворювань, викликаних чутливими до препарату мікроорганізмами:

Інфекційні захворювання дихальних шляхів:

- Загострення хронічного бронхіту.
- Негоспітальна пневмонія, включаючи позалікарняну пневмонію, збудниками якої є штами мікроорганізмів із множинною резистентністю до антибіотиків\*.
- Гострий синусит.

Неускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних структур.

Неускладнені запальні захворювання органів малого тазу (включаючи інфекційні захворювання верхнього відділу статевої системи у жінок, в тому числі сальпінгіт та ендометрит).

Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних структур (включаючи інфіковану діабетичну стопу).

Ускладнені інтрабдомінальні інфекції, включаючи полімікробні інфекції (такі як абсцедування).

**Протипоказання.**

- Відома гіперчутливість до моксифлоксацину або інших хінолонів або будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Діти та підлітки в період росту.
- Вагітність і період годування груддю.

\* *Streptococcus pneumoniae* з множинною резистентністю до антибіотиків включають штами, резистентні до пеніциліну і штами, резистентні до двох або більше антибіотиків із таких груп, як пеніциліни (при мінімальній пригнічувальній активності  $\geq 2$  мг/мл), 2-ге покоління цефалоспоринів (цефуроксим), макроліди, тетрацикліни і триметоприм/сульфаметоксазол.

**Спосіб застосування та дози.**

*Дорослі*

Рекомендується приймати по 1 таблетці (400 мг) моксифлоксацину на добу при зазначених вище інфекціях. Перевищувати вказану дозу не рекомендується.

Таблетки слід приймати не розжовуючи, з достатньою кількістю води. Препарат можна приймати

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

незалежно від часу вживання їжі.

Тривалість терапії

Тривалість лікування визначається тяжкістю показання та клінічним ефектом.

Загострення хронічного бронхіту – 5 днів.

Негоспітальна пневмонія – 10 днів.

Гострий синусит – 7 днів.

Неускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин – 7 днів.

Неускладнені запальні захворювання органів малого тазу – 14 днів.

Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних структур – загальна тривалість ступінчатої терапії моксифлоксацином (внутрішньовенне введення препарату з наступним прийомом перорально) становить 7 – 21 день.

Ускладнені інтраабдомінальні інфекції – загальна тривалість ступінчатої терапії (внутрішньовенне введення препарату з наступним прийомом перорально) становить 5 – 14 днів.

За даними клінічних досліджень тривалість лікування таблетками та розчином для інфузій Авелокс<sup>®</sup> становила до 21 дня (при лікуванні ускладнених інфекційних захворювань шкіри і підшкірних структур).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Порушення функції печінки

Пацієнтам із порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна (див. також розділ «Особливост застосування»).

Ниркова недостатність

У пацієнтів з порушенням функції нирок (в тому числі при кліренсі креатиніну  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), а також у пацієнтів, які знаходяться на безперервному гемодіалізі та довготривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, корекція дози не потрібна.

Застосування для лікування пацієнтів різних етнічних груп

Корекція дози не потрібна.

**Побічні реакції.**

Нижче перелічені побічні ефекти, отримані на підставі всіх клінічних досліджень із застосуванням моксифлоксацину 400 мг (пероральна та ступінчаста терапія), та їх частота (n=12984, включаючи n=2535 для досліджень із ступінчатою терапією, станом на грудень 2005 року).

Побічні реакції, наведені у колонці «часті» стостерігалися з частотою менше 3%, за винятком нудоти та діареї.

Побічні ефекти, отримані на підставі постмаркетингових повідомлень (станом на вересень 2006 року), виділені *напівжирним курсивом* в таблиці.

Опис	Часті $\geq 1\% < 10\%$	Нечасті $\geq 0,1\% < 1\%$	Поодинокі $\geq 0,01\% < 0,1\%$	Дуже поодинокі $< 0,01\%$
<b>Інфекційні ускладнення</b>				
Спричинені антибіотиком суперінфекції	Кандидозна суперінфекція			
<b>Розлади з боку кровоносної та лімфатичної системи</b>				
Зміни показників аналізу крові		Анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія.		
Зміни зсідання крові		Подовження протромбінового часу/збільшення МНВ (міжнародного	Зміна рівня тромбoplastину	Збільшення рівня протромбіну/ зменшення МНВ Зміна рівня

		нормалізованого відношення)		протромбіну/МНВ
<b>Розлади з боку імунної системи</b>				
Реакції гострої гіперчутливості		Алергічні реакції, свербіж, висипання, кропив'янка, еозинофілія	Анафілактичні/ анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю)	Анафілактичний шок (що потенційно загрожує життю)
<b>Порушення обміну речовин та харчування</b>				
Зміна лабораторних параметрів		Гіперліпідемія	Гіперглікемія, гіперурикемія	
<b>Психічні розлади</b>				
Поведінкові розлади		Реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/ збудження	Лабільність настрою, депресія (у <i>вкрай поодиноких випадках з можливою небезпечною поведінкою</i> ) Галюцинації	Деперсоналізація, психотичні реакції депресія (у <i>вкрай поодиноких випадках з можливою небезпечною поведінкою</i> )
<b>Розлади з боку нервової системи</b>				
Неспецифічна зміна периферичної чутливості		Парестезії/ дизестезії	Гіпоестезія	Гіперестезія
Порушення нюху та смаку		Порушення смаку (включаючи агевзію у <i>вкрай поодиноких випадках</i> )	Порушення нюху (включаючи втрату нюху)	
Збільшення неврологічної активності	Головний біль, запаморочення	Сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну, тремор, вертиго	Патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходьби в результаті запаморочення або вертиго, у <i>вкрай поодиноких випадках такі, що призводять до травм внаслідок падіння,</i>	

			<i>особливо у літніх пацієнтів</i> ), судомні напади з різними клінічними проявами (в тому числі <i>grand mal</i> напади)	
		Сонливість	Порушення уваги, розлад мови, амнезія	
<b>Розлади з боку органів зору</b>				
Розлади з боку органів зору		Порушення зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС)		
<b>Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату</b>				
Порушення з боку органів слуху			Дзвін у вухах	
<b>Розлади з боку серцево-судинної системи</b>				
Реполіризаційні розлади	Подовження інтервалу QT у хворих із гіпокаліємією	Подовження інтервалу QT		
Неспецифічні аритмії		Посилене серцебиття, тахікардія		Неспецифічні аритмії
Шлуночкові аритмії			Шлуночкові тахіаритмії	<i>«Піруетна» шлуночкова тахікардія («torsade de pointes»)* Зупинка серця* *(особливо у пацієнтів з тяжкими проаритмічними станами, такими як клінічно вагома брадикардія, гостра ішемія міокарда)</i>
Неспецифічні симптоми		Вазодилатація	Зомління, артеріальна гіпотензія, гіпертензія	
<b>Розлади з боку дихальної системи</b>				
Неспецифічні респіраторні симптоми		Задишка (включаючи астматичний стан)		

**Розлади з боку шлунково-кишкового тракту**

Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання, біль у шлунково-кишковому тракті та у черевній порожнині	Анорексія, запор, диспепсія, метеоризм, гастроентерит (включаючи ерозійний гастроентерит), підвищення рівня амілази	Дисфагія, стоматит	
Спричинена антибіотиком діарея	Діарея		Асоційований із застосуванням антибіотику коліт (у вкрай поодиноких випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями)	

**Гепатобіліарні порушення**

Реакції з боку печінки легкого та середнього ступеня	Підвищення рівня трансаміназ	Порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ (лактатдегідрогенази)), підвищення білірубіну, підвищення ГГТП (гама-глутаміл-транспептидази), підвищення в сироватці лужної фосфатази		
Реакції з боку печінки важкого ступеня			Жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний)	<b>Фульмінантний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності</b>

**Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини**

Булльозні шкірні реакції				<b>Булльозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно</b>
--------------------------	--	--	--	--

				<i>загрожують життю)</i>
<b>Порушення з боку опорно-рухової системи</b>				
Пов'язані з сухожиллями порушення			Тендиніт	<b>Розрив сухожиль</b>
Неспецифічні порушення з боку суглобів та м'язів		Артралгія, міалгія	Підвищення м'язового тонусу, судоми м'язів	Артрити, <b>порушення ходи внаслідок розвитку симптомів з боку опорно-рухової системи</b>
<b>Розлади з боку нирок та сечового тракту</b>				
Порушення функції нирок		<b>Дегідратація (спричинена діареєю або зменшенням споживання рідини)</b>	Порушення функції нирок, ниркова недостатність (внаслідок дегідратації, особливо у літніх пацієнтів із супутніми порушеннями функції нирок)	
<b>Загальні розлади</b>				
Загальний стан		Загальна слабкість, неспецифічний біль гіпергідроз		
Загальні розлади			Набряк	

### **Передозування.**

Наявні дані щодо передозування обмежені. Не відзначалося будь-яких істотних побічних ефектів при застосуванні моксифлоксацину в дозі до 1200 мг одноразово і по 600 мг протягом 10 днів у здорових добровольців. У випадку передозування слід орієнтуватися на клінічну картину і проводити симптоматичну підтримуючу терапію та ЕКГ-моніторинг.

Активоване вугілля може застосовуватись для лікування передозування при пероральному шляху введення препарату.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

#### **Вагітність**

Безпечно застосування моксифлоксацину у період вагітності не встановлено. Описувалися випадки зворотнього ураження суглобів у дітей, які приймали деякі хінолони, однак цей ефект не відзначався при дії на плід. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини не встановлений.

Внаслідок цього, у період вагітності застосування моксифлоксацину протипоказане.

#### **Годування груддю**

Як і у випадку інших хінолонів, показано, що моксифлоксацин викликає ураження в хрящі суглобів молодих тварин. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може проникати у грудне молоко. Немає даних щодо застосування препарату у період лактації у жінок.

Внаслідок цього, у період годування груддю застосування моксифлоксацину протипоказане.

### ***Діти.***

Ефективність та безпека застосування моксифлоксацину у дітей не встановлені (див. також розділ «Протипоказання»).

### ***Особливості застосування.***

У деяких випадках вже після першого застосування препарату може розвинути гіперчутливість та алергічні реакції. Слід негайно звернутись до лікаря. Дуже рідко анафілактичні реакції можуть прогресувати до загрозливого життя анафілактичного шоку навіть після першого застосування препарату. В цих випадках застосування моксифлоксацину слід припинити і провести необхідні лікувальні заходи (в тому числі протишокові).

При застосуванні моксифлоксацину у деяких пацієнтів може відзначатись збільшення інтервалу QT на електрокардіограмі. У зв'язку з цим слід уникати призначення препарату у пацієнтів із подовженням інтервалу QT, з нескоригованою гіпокаліємією, а також у тих, які одержують антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, хінідин, прокаїнамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол), оскільки досвід клінічного застосування моксифлоксацину у цих категоріях пацієнтів відсутній.

Моксифлоксацин слід призначати з обережністю разом із препаратами, які подовжують інтервал QT (такими як цизаприд, еритроміцин, антипсихотичні препарати, трициклічні антидепресанти), оскільки можлива їх адитивна дія, а також пацієнтам, схильним до аритмічних станів, якщо у пацієнта наявна брадикардія, гостра ішемія міокарда.

Ступінь подовження інтервалу QT може підвищуватись із підвищенням концентрації препарату, тому не слід перевищувати рекомендовану дозу. Однак, у пацієнтів, які страждають на пневмонію не спостерігалось кореляції між концентрацією моксифлоксацину у плазмі та подовженням інтервалу QT. Подовження інтервалу QT може призводити до підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію («torsade de pointes»). У жодного з 9000 пацієнтів, як застосовували моксифлоксацин під час клінічних досліджень, не відзначалось пов'язаних із подовженням інтервалу QT ускладнень з боку серцево-судинної системи і летальних випадків. Однак, у пацієнтів зі схильними до аритмій станами при застосуванні моксифлоксацину може збільшуватись ризик розвитку шлуночкових аритмій.

Під час лікування хінолонами можливе виникнення судом, тому слід з особливою обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам із підозрюваними або наявними захворюваннями центральної нервової системи, що можуть спричинити судомні напади або знизити поріг виникнення останніх.

У пацієнтів з печінковою недостатністю (клас C за Чайлдом-Пью) застосування препарату не рекомендується через обмежену кількість клінічних даних щодо цього.

Застосування антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, в тому числі моксифлоксацину пов'язане з ризиком розвитку псевдомембранозного коліту. На цей діагноз слід зважати при лікуванні пацієнтів, у яких під час лікування моксифлоксацином спостерігається тяжка діарея. В цьому випадку повинна бути негайно призначена відповідна терапія.

Під час терапії хінолонами, в тому числі моксифлоксацином, особливо у пацієнтів літнього віку і у тих, які одержують моксифлоксацин разом із кортикостероїдами, можливий розвиток запалення або розриву сухожиль. При перших симптомах болю або запалення в місці ушкодження застосування препарату слід припинити і розвантажити уражену(і) кінцівку(ки).

Для лікування пацієнтів з ускладненим запальним захворюванням органів малого тазу (наприклад, асоційованим з трубно-яєчниковим абсцесом або абсцесом малого тазу), для тих, кому вважається необхідним проведення внутрішньовенної терапії, застосування таблеток моксифлоксацину не рекомендується.

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

У клінічних випробуваннях частота виникнення реакцій з боку центральної нервової системи була:



незначною. Проте слід попередити хворих про необхідність оцінити індивідуальну реакцію на лікування препаратом Авелокс® перед початком керування автомобілем або роботи з іншими потенційно небезпечними механізмами.

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

Для нижченаведених речовин було доведена відсутність клінічно вагомої взаємодії з моксифлоксацином: атенолол, ранітидин, кальцієві добавки, теофілін, пероральні контрацептиви, глібенкламід, ітраконазол, дигоксин, морфін, пробенецид. У випадку застосування цих препаратів корекція дози не потрібна.

#### Антацидні засоби, мінерали та полівітаміни.

Застосування моксифлоксацину разом з антацидними засобами, мінералами та полівітамінами може призвести до порушення всмоктування препарату через утворення хелатних комплексів із багатовалентними катіонами, які містяться у цих лікарських засобах, що може спричинити значне зниження їх концентрації у плазмі крові. Таким чином, антациди, антиретровірусні (наприклад, диданозин) та інші препарати, які містять магній або алюміній, сульфат і засоби, що містять залізо або цинк, слід приймати щонайменше за 4 години до або через 2 години після перорального приймання моксифлоксацину.

#### Варфарин

При поєднаному застосуванні з варфарином фармакокінетичні параметри, протромбіновий час та інші параметри зсідання крові не змінюються.

*Зміна значення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення).* У пацієнтів, які одержували антикоагулянти в поєднанні з антибіотиками, в тому числі з моксифлоксацином, відзначалися випадки підвищення антикоагуляційної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік і загальний стан пацієнта. Незважаючи на те, що взаємодія між моксифлоксацином і варфарином не була продемонстрована у клінічних дослідженнях, у пацієнтів, як отримують поєднану терапію цими препаратами, необхідно проводити моніторинг МНВ і, за необхідності, змінити дозу перорального антикоагулянту.

#### Дигоксин

Фармакокінетика дигоксину незначно змінюється під впливом моксифлоксацину. Після багаторазового застосування моксифлоксацину у здорових добровольців спостерігалось збільшення  $C_{\text{макс}}$  дигоксину на приблизно 30% у рівноважному стані без впливу на AUC (площа під кривою співвідношення "концентрація – час").

#### Активоване вугілля

При одночасному застосуванні активованого вугілля і моксифлоксацину перорально дозою 400 мг системна біодоступність препарату знижується більше, ніж на 80 %, внаслідок пригнічення його абсорбції *in vivo*. Застосування активованого вугілля у ранній фазі абсорбції запобігає подальшому зростанню системної експозиції у випадках передозування.

#### Харчові та молочні продукти

Абсорбція моксифлоксацину не залежить від вживання їжі (включаючи молочні продукти). Зважаючи на це, моксифлоксацин може застосовуватись незалежно від вживання їжі.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

#### Резистентність

Механізми резистентності, за рахунок яких інактивуються пеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозиди макроліди і тетрацикліни, не впливають на антибактеріальну ефективність моксифлоксацину. Перехресної резистентності між моксифлоксацином і зазначеними антибіотиками не спостерігалось. Досі не спостерігалось резистентності, опосередкованої плазмідами.

Вважається, що С8-метокси залишок робить внесок у покращення активності та нижчу селекцію резистентних мутантів грам-позитивних бактерій у порівнянні з С8-Н залишком. Наявність великого дициклоамінового залишку в С-7 положенні запобігає активному відтоку, механізму резистентності до



фторхінолонів.

Результати досліджень *in vitro* продемонстрували, що резистентність до моксифлоксацину розвивається повільно внаслідок множинних мутацій. Показана дуже низька частота розвитку резистентності ( $10^{-7}$  –  $10^{-10}$ ). При серійному розведенні мікроорганізмів показано лише незначне зростання величин МПК моксифлоксацину.

Серед хінолонів спостерігалась перехресна резистентність. Проте деякі грампозитивні та анаеробні мікроорганізми, стійкі до інших хінолонів, чутливі до моксифлоксацину.

#### Вплив на кишкову флору у людей

У двох дослідженнях з добровольцями після перорального застосування моксифлоксацину відзначалися нижченаведені зміни у кишковій флорі. Знижувалась кількість *E.coli*, *Bacillus spp.*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterococci* та *Klebsiella spp.*, а також анаеробів *Bifidobacterium*, *Eubacterium* та *Peptostreptococcus*. Їх кількість поверталась у межі норми упродовж двох тижнів. Токсин *Clostridium difficile* не був виявлений.

#### Дані щодо чутливості *in vitro*

Моксифлоксацин – протимікробний засіб із широким спектром бактерицидної дії. *In vitro* моксифлоксацин ефективний щодо багатьох грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів анаеробів, кислотостійких бактерій, а також нетипових бактерій (наприклад, *Mycoplasma spp.*, *Chlamidia spp.*, *Legionella spp.*). Встановлено, що антибіотик ефективний відносно бактерій, стійких до β-лактамних та макролідних препаратів.

Моксифлоксацин діє на більшість штамів таких мікроорганізмів:

#### *Грампозитивні бактерії*

*Streptococcus pneumoniae* (у тому числі штамми з множинною резистентністю до антибіотиків, включаючи штамми, резистентні до пеніциліну та штамми, резистентні до двох або більше антибіотиків і таких груп, як пеніциліни (при мінімальній пригнічувальній активності  $\geq 2$  мг/мл), 2-ге покоління: цефалоспоринів (цефуроксим), макроліди, тетрацикліни і триметоприм/сульфаметоксазол)

*Streptococcus pyogenes* (група А)\*

*Streptococcus milleri*

*Streptococcus mitior*

*Streptococcus agalactiae*\*

*Streptococcus dysgalactiae*

*Streptococcus anginosus*\*

*Streptococcus constellatus*\*

*Staphylococcus aureus* (у тому числі чутливі до метициліну штамми)\*

*Staphylococcus aureus* (резистентні до метициліну/офлоксацину штамми) (помірна чутливість)\*\*

*Staphylococcus cohnii*

*Staphylococcus epidermidis* (у тому числі чутливі до метициліну штамми)

*Staphylococcus epidermidis* (резистентні до метициліну/офлоксацину штамми) (помірна чутливість)\*\*

*Staphylococcus haemolyticus*

*Staphylococcus hominis*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Staphylococcus simulans*

*Corynebacterium diphtheriae*

*Enterococcus faecalis* (тільки штамми, чутливі до ванкоміцину і гентаміцину) \*

#### *Грамнегативні бактерії*

*Gardnerella vaginalis*

*Haemophilus influenzae* (у тому числі β-лактамазонегативні та позитивні штамми)\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*

*Moraxella catarrhalis* (у тому числі β-лактамазонегативні та позитивні штами)\*

*Bordetella pertussis*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter agglomerans*

*Enterobacter cloacae*\*

*Enterobacter intermedius*

*Enterobacter sakazaki*

*Pseudomonas aeruginosa* (помірна чутливість)

*Pseudomonas fluorescens* (помірна чутливість)

*Burkholderia cepacia* (помірна чутливість)

*Stenotrophomonas maltophilia* (помірна чутливість)

*Proteus mirabilis*\*

*Proteus vulgaris*

*Morganella morganii*

*Neisseria gonorrhoea* (помірна чутливість)

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Анаероби*

*Bacteroides distasonis*

*Bacteroides eggerthii*

*Bacteroides fragilis*\*

*Bacteroides ovatus*

*Bacteroides thetaiotaomicron*\*

*Bacteroides uniformis*

*Fusobacterium spp*

*Peptostreptococcus spp*\*

*Porphyromonas spp*

*Porphyromonas anaerobius*

*Porphyromonas asaccharolyticus*

*Porphyromonas magnus*

*Prevotella spp*

*Propionibacterium spp*

*Clostridium perfringens*\*

*Clostridium ramosum*

*Немунози*

*Chlamydia pneumoniae*\*

*Chlamydia trachomatis*\*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

*Mycoplasma hominis*

*Mycoplasma genitalum*

*Legionella pneumophila*\*

*Coxiella burnettii*

\* Чутливість до моксифлоксацину підтверджена результатами клінічних досліджень.

\*\*Моксифлоксацин продемонстрував активність *in vitro* зі значеннями МПК у діапазоні чутливості резистентних до метициліну стафілококів, які експресують тільки *MecA* ген. Якщо ці штами не

### Токсичний вплив на репродуктивну функцію.

При вивченні впливу моксифлоксацину на репродуктивну функцію щурів, кролів та мавп, доведено, що моксифлоксацин проникає крізь плаценту. Досліди, що проводились на щурах (при застосуванні моксифлоксацину перорально і внутрішньовенно) і мавпах (при застосуванні моксифлоксацину перорально) не виявили тератогенної дії моксифлоксацину і його впливу на фертильність. При внутрішньовенному застосуванні моксифлоксацину у кролів у дозі 20 мг/кг відзначалась мальформація скелета. Виявлено збільшення кількості викиднів у мавп і кролів при застосуванні моксифлоксацину в терапевтичній дозі. У щурів відмічалось зменшення маси плода, почастищення випадків викиднів невелике збільшення тривалості періоду вагітності і збільшення спонтанної активності нащадків обох статей при застосуванні моксифлоксацину, дозування якого в 63 рази перевищувало рекомендоване.

### *Фармакокінетика.*

#### Всмоктування та біодоступність

При пероральному прийомі моксифлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. Абсолютна біодоступність сягає майже 91 %.

У діапазоні доз 50 – 1200 мг при одноразовому прийманні та у дозах по 600 мг на добу протягом 10 діб фармакокінетика є лінійною. Рівноважний стан досягається протягом трьох днів. Після приймання пероральної дози у 400 мг пікова концентрація в крові досягається протягом 0,5 – 4 годин і становить 3,1 мг/л. Максимальна та мінімальна плазматична концентрація в рівноважному стані (400 мг один раз на добу) становлять 3,2 та 0,6 мг/л, відповідно.

При прийманні моксифлоксацину разом з їжею відзначається незначне збільшення часу досягнення пікової концентрації (на 2 години) і незначне зниження пікової концентрації (приблизно на 16 %), при цьому тривалість абсорбції не змінюється. Оскільки ці дані не мають клінічного значення на відміну від АУС/МПК моксифлоксацин можна приймати незалежно від вживання їжі.

#### *Розподіл*

Моксифлоксацин швидко розподіляється в тканинах та органах. Експозиція препарату, що визначається показником АУС ( $AUC_{\text{норм}} = 6 \text{ кг}\cdot\text{год}/\text{л}$ ), є високою при об'ємі розподілу в рівноважному стані, що дорівнює 2 л/кг. У слині можуть досягатися пікові концентрації вищі, ніж у плазмі. Як встановлено в експериментах *in vitro* та *ex vivo* у діапазоні від 0,02 до 2 мг/л зв'язування з білками крові (головним чином, з альбумінами) становить приблизно 45 % та не залежить від концентрації препарату. Зважаючи на це невелике значення, спостерігаються високі пікові концентрації вільної речовини (> 10 x МПК).

Моксифлоксацин досягає високих концентрацій у тканинах, наприклад у легенях (епітеліальній рідині альвеолярних макрофагах), пазухах (верхньощелепній та решітчастій пазусі), носових поліпах та в осередках запалення, де загальні концентрації перевищують досягнуті плазмові концентрації. В інтерстиціальній рідині (слині, внутрішньом'язовій, підшкірній) препарат визначається у вільній незв'язаній з білками формі, у високій концентрації. Крім того, високі концентрації препарату визначаються в абдомінальних тканинах і рідинах та статевій системі у жінок.

Пікові концентрації та співвідношення концентрації в місці введення до плазматичної концентрації для різних мішеневих тканин дають порівнянні результати для обох шляхів введення препарату після застосування одноразової дози 400 мг моксифлоксацину.

#### *Метаболізм*

Моксифлоксацин підпадає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками, а також і фекаліями/жовчю як у незміненому стані, так і у вигляді неактивних сульфосполук (M1) і глюкуроніди (M2). Під час досліджень *in vitro* та клінічних досліджень Фази I не спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформацію фази I за участю

ферментів системи цитохрому P<sub>450</sub>.

Незалежно від способу введення метаболіти M1 та M2 виявляються в плазмі у концентраціях нижчих ніж незмінена сполука. Доклінічні дослідження співрозмірно охоплювали обидва метаболіти, таким чином виключаючи потенційний вплив на безпечність та переносимість.

#### *Виведення з організму*

Період напіввиведення препарату становить приблизно 12 годин. Середній загальний кліренс після введення 400 мг становить від 179 до 246 мл/хв. Нирковий кліренс становить приблизно 24 – 53 мл/хв. та свідчить про часткову канальцеву реабсорбцію препарату з нирок. Супутнє введення ранітидину та пробенециду не змінює нирковий кліренс препарату.

#### *Фармакокінетика у різних груп пацієнтів.*

##### Пацієнти літнього віку

Вік не впливає на фармакокінетичні параметри моксифлоксацину.

##### Стать

Існує 33% різниця у деяких фармакокінетичних параметрах (AUC, C<sub>макс</sub>) моксифлоксацину у пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Ця різниця стосується скоріше маси тіла, ніж статі і не вважається клінічно значущою. Статева приналежність не впливає на всмоктування препарату.

Етнічна приналежність. Не виявлено клінічно значущих розбіжностей фармакокінетики моксифлоксацину у представників різних етнічних груп.

Діти. Фармакокінетика моксифлоксацину у дітей не вивчалась.

Ниркова недостатність Не виявлено істотних змін фармакокінетики моксифлоксацину у пацієнтів і порушенням функції нирок (включаючи з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/ 1,73 м<sup>2</sup>) і у тих, як знаходяться на безперервному гемодіалізі та довготривалому амбулаторному перитонеальному діалізі.

Порушення функції печінки У пацієнтів із порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня (клас А і В за Чайлдом-Пью) не відзначалося клінічно значущих відмінностей у плазмових концентраціях моксифлоксацину у порівнянні зі здоровими добровольцями або пацієнтами з функцією печінки у межах норми, відповідно.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

таблетки довгастої форми, випуклі, вкриті оболонкою рожевого кольору, з матовою поверхнею, з написом “BAYER” на одному боці та “M400” – на іншому.

##### ***Термін придатності.***

5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці! Зберігати в сухому місці при температурі не вище 25 °С!

**Упаковка.** По 5 таблеток у блістерній упаковці; 1 блістер у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Bayer AG; Bayer HealthCare AG.

**Місцезнаходження.** D-51368 Leverkusen, Germany.