

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
АВЕЛОКС®
(AVELOX®)

Склад:

діюча речовина: moxifloxacin;

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

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

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

Код АТС J01M A14.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування бактеріальних інфекційних захворювань, викликаних чутливими до препарату мікроорганізмами:

Негоспітальна пневмонія, включаючи позалікарняну пневмонію, збудниками якої є штами мікроорганізмів із множинною резистентністю до антибіотиків*.

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

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

Протипоказання.

Відома гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату або до інших антибіотиків групи хінолонів;

період вагітності та годування груддю;

дітям та підліткам в період росту.

Спосіб застосування та дози.Дорослі

Рекомендований режим дозування моксифлоксацину: 400 мг 1 раз на добу при будь-яких зазначених вище інфекціях.

Не слід перевищувати рекомендовану дозу.

Тривалість терапії

Тривалість лікування визначається ступенем тяжкості захворювання, а також клінічним ефектом.

На початкових етапах лікування може застосовуватись розчин препарату Авелокс® для інфузій, а потім для продовження терапії за наявності показань препарат може бути призначений внутрішньо в таблетованій формі.

Негоспітальна пневмонія: загальна тривалість ступінчастої терапії (внутрішньовенне введення, потім приймання внутрішньо) становить 7 – 14 днів.

Ускладнені інфекційні захворювання шкіри і підшкірних тканин: загальна тривалість ступінчастої терапії моксифлоксацином (внутрішньовенне введення препарату з наступним прийманням внутрішньо) становить 7 – 21 день.

Ускладнені інтраабдомінальні інфекційні захворювання: загальна тривалість ступінчастої терапії

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 2 з 12. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
(внутрішньовенне введення препарату з наступним прийманням внутрішньо) становить 5 – 14 днів.
Не слід перевищувати рекомендовану тривалість лікування.
За даними клінічних досліджень тривалість лікування таблетками та розчином для інфузій Авелокс[®] становила до 21 дня (при лікуванні ускладнених інфекційних захворювань шкіри і підшкірних структур).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Порушення функції печінки

Пацієнтам із порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок (в тому числі при кліренсі креатиніну ≤ 30 мл/хв/1,73 м²), а також для пацієнтів, які знаходяться на безперервному гемодіалізі та довготривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, корекція дози не потрібна.

Застосування для пацієнтів різних етнічних груп

Корекція дози не потрібна.

Спосіб введення

Препарат вводиться внутрішньовенно у вигляді інфузії тривалістю не менше ніж 60 хв як у чистому вигляді, так і в поєднанні із переліченими нижче сумісними з ним розчинами.

- Вода для ін'єкцій
- Розчин натрію хлориду 0,9 %
- Розчин натрію хлориду 1 молярний
- Розчин глюкози 5 %
- Розчин глюкози 10 %
- Розчин глюкози 40 %
- Розчин ксиліту 20 %
- Розчин Рінгера
- Лактатний розчин Рінгера

Суміш розчину препарату Авелокс[®] з вищенаведеними інфузійними розчинами залишається стабільною протягом 24 годин при кімнатній температурі.

Побічні реакції.

Нижче перелічено побічні ефекти, отримані на підставі всіх клінічних досліджень із застосуванням моксифлоксацину 400 мг (пероральна та ступінчаста терапія), та їх частоти (n=12 984, включаючи n=2 535 для досліджень із ступінчастою терапією, станом на грудень 2005 року).

Побічні реакції, наведені у колонці «поширені» спостерігалися 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	Поширені ≥ 1 % < 10 %	Непоширені ≥ 0,1 % < 1 %	Рідко поширені ≥ 0,01 % < 0,1 %	Дуже рідко поширені < 0,01 %
Інфекційні ускладнення				
Спричинені антибіотиком суперінфекції	Кандидозна суперінфекція			
Розлади з боку кровоносної та лімфатичної системи				
Зміни показників аналізу крові		Анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія		
Зміни згортання		Подовження	Зміна рівня	Підвищення рівня

крові		протромбінового часу/збільшення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення)	тромбопластину	протромбіну/ зменшення МНВ Зміна рівня протромбіну/МНВ
Розлади з боку імунної системи				
Реакції гострої гіперчутливості		Алергічні реакції, свербіж, висипи, кропив'янка, еозинофілія	Анафілактичні/ анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю)	Анафілактичний шок (що потенційно загрожує життю)
Порушення метаболізму				
Зміна лабораторних параметрів		Гіперліпідемія	Гіперглікемія, гіперурикемія	
Психічні розлади				
Поведінкові розлади		Реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/ збудження	Лабільність настрою, депресія (у вкрай поодиноких випадках з можливою загрозливою поведінкою) Галюцинації	Деперсоналізація, психотичні реакції депресія (у вкрай поодиноких випадках з можливою загрозливою поведінкою)
Розлади з боку нервової системи				
Неспецифічна зміна периферичної чутливості		Парестезії/дизестезії	Гіпоестезія	Гіперестезія
Порушення нюху та смаку		Порушення смаку (включаючи агеvзію у вкрай поодиноких випадках)	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 вкрай поодиноких випадках такі, що призводять до травм внаслідок падіння, особливо у	

			<i>літніх пацієнтів</i>), судомні напади з різними клінічними проявами (в тому числі <i>grand mal</i> напади)	
		Сонливість	Порушення уваги, розлад мовлення, амнезія	
Розлади з боку органа зору				
Розлади з боку органа зору		Порушення зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС)		
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату				
Порушення з боку органа слуху			Дзвін у вухах	
Розлади з боку серцево-судинної системи				
Реполіризаційні розлади	Подовження QT інтервалу у хворих із гіпокаліємією	Подовження QT інтервалу		
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 значуща брадикардія, гостра ішемія міокарда)</i>
Неспецифічні симптоми		Вазодилатація	Непритомність, артеріальна гіпотензія, гіпертензія	
Розлади з боку дихальної системи				
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	Анорексія, запор, диспепсія, метеоризм, гастроентерит (включаючи ерозійний	Дисфагія, стоматит	

	черевній порожнині	гастроентерит), підвищення рівня амілази		
Спричинена антибіотиком діарея	Діарея		Асоційований із застосуванням антибіотика коліт (у вкрай поодиноких випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями)	
Гепатобіліарні порушення				
Реакції легкого та середнього ступеня з боку печінки	Підвищення рівня трансаміназ	Порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ (лактатдегідрогенази)), підвищення рівня білірубину, підвищення ГГТП (гама-глутаміл-транспептидази), підвищення в сироватці рівня лужної фосфатази		
Реакції важкого ступеня з боку печінки			Жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний)	<i>Фульмінантний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності</i>
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини				
Бульозні шкірні реакції				<i>Бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю)</i>
Порушення з боку опорно-рухової системи				
Пов'язані з сухожиллями порушення			Тендиніт	<i>Розрив сухожиль</i>
Неспецифічні порушення з боку суглобів та м'язів		Артралгія, міалгія	Підвищення м'язового тонусу, судом м'язів	<i>Артрити, порушення ходи внаслідок розвитку симптомів з боку опорно-рухової системи</i>
Розлади з боку нирок та сечовидільного тракту				

Порушення функції нирок		Дегідратація (спричинена діареєю або зменшенням споживання рідини)	Порушення функції нирок, ниркова недостатність (внаслідок дегідратації, особливо у літніх пацієнтів із супутніми порушеннями функції нирок)	
Загальні розлади або стан місця введення				
Загальний стан		Загальна слабкість, неспецифічний біль гіпергідроз		
Реакції в місці інфузії	Реакції в місці ін'єкції та інфузії	Флебіт/тромбофлебіт у місці ін'єкції та інфузії		
Загальні розлади			Набряк	

Частота розвитку наступних побічних ефектів є вищою при застосуванні ступінчастої терапії моксифлоксацином (при внутрішньовенному введенні препарату з наступним застосуванням перорально):

Поширені: Підвищення рівня гама-глутаміл-трансферази.
 Непоширені: Шлуночкова тахіаритмія, артеріальна гіпотензія, вазодилатація, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (у край поодиноких випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями), судомні напади з різними клінічними проявами (в тому числі *grand mal* напади), галюцинації, порушення функції нирок (яке у деяких випадках внаслідок дегідратації може призвести до розвитку ниркової недостатності, особливо у літніх пацієнтів із супутніми порушеннями функції нирок).

Передозування.

Наявні дані щодо передозування обмежені. Не відзначалося будь-яких істотних побічних ефектів при застосуванні моксифлоксацину у 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 з ЕКГ-моніторингом.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування моксифлоксацину у період вагітності не встановлена. Описувалися випадки зворотнього ураження суглобів у дітей, які приймали деякі хінолони, однак цей ефект не спостерігався 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.

Як і у випадку інших хінолонів, показано, що моксифлоксацин викликає ураження в хрящі суглобів молодих тварин.

Годування груддю

Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може проникати у грудне молоко. Немає даних щодо застосування препарату у період годування груддю 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»).

Особливі заходи безпеки.

Оскільки розчин не можна заморожувати або охолоджувати, його не рекомендується зберігати в холодильнику. При охолодженні у розчині може з'явитися осад, однак при кімнатній температурі осад звичайно розчиняється.

У разі комбінованого застосування інфузійного розчину Авелокс® та інших препаратів для внутрішньовенного введення (див. також розділ «Несумісність») кожен із них має вводитися окремо. Допускається введення лише прозорих інфузійних розчинів моксифлоксацину.

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 для життя анафілактичного шоку навіть після першого застосування препарату. В цих випадках застосування моксифлоксацину слід припинити і провести необхідні лікувальні заходи (в тому числі протишоківі).

При застосуванні моксифлоксацину у деяких пацієнтів може спостерігатися збільшення QT інтервалу на електрокардіограмі. У зв'язку з цим слід уникати призначення препарату пацієнтам із подовженням QT інтервалу з нескоригованою гіпокаліємією, а також особам, які застосовують 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 QT інтервал (такими як цизаприд, еритроміцин, антипсихотичні препарати, трициклічні антидепресанти), оскільки можлива їх адитивна дія, а також пацієнтам, схильним до аритмічних станів, таких як брадикардія гостра ішемія міокарда.

Ступінь подовження QT інтервалу може підвищуватись із підвищенням концентрації препарату, тому не слід перевищувати рекомендовану дозу та швидкість інфузії (400 мг за 60 хв). Однак, у пацієнтів, як страждають на пневмонію не спостерігалось кореляції між концентрацією моксифлоксацину у плазмі та подовженням QT інтервалу. Подовження QT інтервалу може призводити до підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію («torsade de pointes»). У жодного з 9000 пацієнтів, які застосовували моксифлоксацин під час клінічних досліджень, не відмічалось пов'язаних із подовженням QT інтервалу ускладнень з боку серцево-судинної системи летальних випадків. Однак, у пацієнтів зі схильними до аритмії 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.

Пацієнтів з печінковою недостатністю (клас C за Чайлд-Пью) застосовувати препарат 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 має бути негайно призначена відповідна терапія.

Під час терапії хінолонами, в тому числі моксифлоксацином, особливо у пацієнтів літнього віку і у тих, які застосовують 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 ушкоджену(і) кінцівку(ки).

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.

Не доведена клінічно значуща взаємодія з моксифлоксацином для нижченаведених речовин: атенолол, ранітидин, кальцієві добавки, теофілін, пероральні контрацептиви, глібенкламід, ітраконазол, дигоксин, морфін, пробенецид. У випадку застосування цих препаратів корекція дози не потрібна.

Варфарин

При сумісному застосуванні з варфарином фармакокінетичні параметри, протромбіновий час та інші параметри згортання крові не змінюються.

Зміна значення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення). У пацієнтів, які лікувалися антикоагулянтами у комбінації з антибіотиками, в тому числі з моксифлоксацином, відзначалися випадки підвищення антикоагуляційної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (супутній запальний процес), вік і загальний стан пацієнта. Незважаючи на те, що взаємодії між моксифлоксацином і варфарином не було виявлено у клінічних дослідженнях, у пацієнтів, як отримують сумісну 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_{\max} дигоксину приблизно на 30 % у рівноважному стані без впливу на АUC (площа під кривою співвідношення “концентрація – час”).

Активоване вугілля

Після внутрішньовенного введення препарату застосування активованого вугілля тільки незначно знижує системну експозицію (приблизно 20%).

Фармакологічні властивості.***Фармакодинаміка.******Резистентність***

Механізми резистентності, які інактивують пеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозиди, макроліди, 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

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 штами з множинною резистентністю до антибіотиків, включаючи штами, резистентні до пеніциліну та штами, резистентні до двох або більше антибіотиків і таких груп, як пеніциліни (при мінімальній пригнічувальній активності ≥ 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 штами)*

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

Staphylococcus cohnii

Staphylococcus epidermidis (у тому числі чутливі до метициліну штами)

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

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Staphylococcus saprophyticus

Staphylococcus simulans

Corynebacterium diphtheriae

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

Грамнегативні бактерії

Gardnerella vaginalis

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

*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

Немунобі

*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 у резистентних до метициліну стафілококів, які експресують тільки МесА ген. Якщо ці штами не ідентифіковані, застосування моксифлоксацину не рекомендується.

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 і терапевтичній дозі. У щурів відмічалось зменшення маси плода, частіше 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.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Всмоктування та біодоступність

Після одноразової інфузії препарату у дозі 400 мг протягом 1 години максимальна концентрація препарату досягається в кінці інфузії і становить приблизно 4,1 мг/л, що відповідає її збільшенню приблизно на 26 % відносно величини цього показника при застосуванні препарату перорально. Експозиція препарату, що визначається показником AUC (площа під кривою «концентрація – час») становить 39 мг*год/л і тільки незначно перевищує цей параметр при застосуванні препарату перорально (35 мг*год/л) у відповідності з абсолютною біодоступністю, яка становить приблизно 91 %. Після багаторазових внутрішньовенних інфузій препарату у дозі 400 мг протягом 1 години один раз на добу максимальна і мінімальна концентрація в плазмі в рівноважному стані знаходяться в інтервалі від 4,1 мг/л до 5,9 мг/л та від 0,43 до 0,84 мг/л, відповідно. В рівноважному стані експозиція до препарату у інтервалі дозування приблизно на 30 % вища ніж після першої дози. Середня рівноважна концентрація що дорівнює 4,4 мг/л, досягається в кінці 1-годинної інфузії.

Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється у позасудинному просторі. Експозиція препарату, що визначається показником AUC ($AUC_{\text{норм}} = 6 \text{ кг*год/л}$), є високою при об'ємі розподілу в рівноважному стані, що дорівнює 2 л/кг. 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 ($> 10 \times \text{МПК}$).

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. Е 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 плазмової 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 метаболічно фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформацію Фази I за участю ферментів системи цитохрому P₄₅₀.

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 каналцеву 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_{макс}) моксифлоксацину у пацієнтах чоловічої та жіночої статі. Ця різниця стосується скоріше маси тіла, ніж статі і не вважається клінічною.

значущою.

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/ $1,73$ м²) 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 функцієк печінки у межах норми, відповідно.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

прозорий розчин жовтого кольору.

Несумісність.

Неможна вводити інфузійний розчин моксифлоксацину одночасно з іншими несумісними з ним розчинами, до яких відносяться:

Розчин натрію хлориду 10 %

Розчин натрію хлориду 20 %

Розчин натрію гідрокарбонату 4,2 %

Розчин натрію гідрокарбонату 8,4 %

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці! Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі від 8 °С до 25 °С! Не заморозувати!

Препарат повинен зберігатись в оригінальному контейнері.

Упаковка. По 250 мл розчину у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Bayer AG; Bayer HealthCare AG.

Місцезнаходження. D-51368 Leverkusen, Germany.

* 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 ≥ 2 мг/мл), 2-ге покоління цефалоспоринів (цефуросим), макроліди, тетрацикліни і триметоприм/сульфаметоксазол.