**ОСН. МОМЕНТЫ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕД. ПРИМЕНЕНИЮ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Кожные инфекции с осложнениями SSSI (1.3) | 400 мг | 7–21 |
| Внутрибрюшные инфекции с осложн. (1.4) | 400 мг | 5–14 |
| Чума (1.5) | 400 мг | 10–14 |
| Острый бактериальный синусит (1.6) | 400 мг | 10 |
| Бактериальное обострение хронического бронхита (1.7) | 400 мг | 5 |

**Сюда не входит вся информация, требуемая для наиболее эффективного и безопасного применения АВЕЛОКС®. См. полную версию инструкции по применению АВЕЛОКС.**

**АВЕЛОКС (моксифлоксацина гидрохлорид) в таблетках для перорального применения, АВЕЛОКС (моксифлоксацина гидрохлорид) для внутривенного применения Первоначальное одобрение США: 1999**

|  |
| --- |
| * Корректировка дозы для пациентов с почечными и печеночными нарушениями не требуется. [(8.6,](#_bookmark39) [8.7)](#_bookmark40) |
| * АВЕЛОКС в инъекциях: Медленное внутривенное вливание более 60 минут. Не рекомендуется быстрое или болюсное вливание. [(2.2)](#_bookmark11) |
| * Не смешивать с прочими препаратами для внутривенного вливания. [(2.3)](#_bookmark13) |

**ВНИМАНИЕ: СЕРЬЕЗНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ВКЛЮЧАЯ ТЕНДЕНИТ, РАЗРЫВ СУХОЖИЛИЯ, ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ, ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЦНС**

|  |  |
| --- | --- |
| **И ОБОСТРЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ МИАСТЕНИИ**  **См. полную версию инструкции по применению** | |
| • | **Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, проявляли связь с поражающими и потенциально необратимыми серьезными побочными реакциями, возникающими совместно** [**(5.1),**](#_bookmark12) **включая:**   * **Тендинит и разрыв сухожилия** [**(5.2)**](#_bookmark18) * **Периферическая невропатия** [**(5.3)**](#_bookmark19) * **Воздействие на ЦНС** [**(5.4)**](#_bookmark20) |
| **Немедленно прекратить прием АВЕЛОКС и избегать приема фторхинолонов, включая АВЕЛОКС, рекомендуется пациентам, испытывающим любые из подобных побочных эффектов** [**(5.1)**](#_bookmark12) | |
| • | **Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, могут обострить мышечную слабость у пациентов с тяжелой миастенией. Пациентам, ранее страдавшим от миастении, рекомендуется избегать приема АВЕЛОКС.** [**(5.5**](#_bookmark21)**).** |
| • | **С учетом того, что фторхинолоны, такие как АВЕЛОКС, проявляли связь с серьезными побочными эффектами** [**(5.1–5.13)**](#_bookmark17)**, АВЕЛОКС следует принимать тем пациентам, у которых не остается альтернативных вариантов лечения следующих заболеваний:**   * **Острый бактериальный синусит** [**(1.6)**](#_bookmark6) * **Острое бактериальное обострение хронического бронхита** [**(1.7)**](#_bookmark7) |

**---------------------------**

**-НЕДАВНИЕ СУЩЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ-------------------------­**

Особое предупреждение 7/2016

Показания и применение, Острый бактериальный синусит [(1.6)](#_bookmark6) 7/2016 Показания и применение, Острое бактериальное обострение хронического

бронхита [(1.7)](#_bookmark7) 7/2016

Способ применения и дозы для взрослых пациентов [(2.1)](#_bookmark10) 7/2016 Предостережения и меры предосторожности [(5)](#_bookmark17)

**----------------------------ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ--------------------­**

АВЕЛОКС – это фторхинолоновое антибактериальное средство, применяющееся для лечения определенных бактериальных инфекций у взрослых с 18 лет и старше в следующих случаях: внебольничная пневмония [(1.1)](#_bookmark1) Кожные инфекции: без осложнений [(1.2)](#_bookmark2) и с осложнениями [(1.3)](#_bookmark3)

Внутрибрюшные инфекции с осложнениями [(1.4)](#_bookmark4) чума (1.5) острый бактериальный синусит [(1.6)](#_bookmark6) острое бактериальное обострение хронического бронхита [(1.7](#_bookmark7))

Для снижения развития устойчивых бактерий и поддержания эффективности АВЕЛОКС и прочих антибактериальных препаратов, АВЕЛОКС следует применять только для лечения и предотвращения инфекций, которые предположительно или точно вызваны подверженными его воздействию бактериями. [(1.8)](#_bookmark8)

**----------------------СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ----------------------­**

**---------------------ЛЕКАРСТВ. ФОРМЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ------------------­**

* Таблетки: моксифлоксацина гидрохлорид (эквивалентно 400 мг моксифлоксацина) [(3.1)](#_bookmark14)
* Инъекця: моксифлоксацина гидрохлорид (эквивалентно 400 мг моксифлоксацина) в 0.8% растворе хлорида натрия в 250 мл мягких пакетах [(3.2)](#_bookmark15)

**-------------------------------ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ-----------------------------­**

Известная гиперчувствительность к АВЕЛОКС и прочим хинолонам [(4,](#_bookmark16) [5.8)](#_bookmark24)

**----------ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ----------­**

* Наблюдались случаи продления интервала QT и пируэтной желудочковой тахикардии. Следует избегать пациентам с известным продлением интервала и проаритмогенными состояниями, такими как клинически значимая брадикардия или острая ишемия миокарда, гипокалиемия, гипомагниемия, а также в случае приема препаратов, продлевающих интервал QT. [(5.6,](#_bookmark22) [7.5,](#_bookmark36) [8.5)](#_bookmark38)
* Гиперчувствительность и прочие серьезные реакции: Серьезные и порой даже фатальные реакции, включая анафилактические, могут возникнуть при первом или последующих приемах АВЕЛОКС. Прекратите прием АВЕЛОКС при первых признаках кожной сыпи, разлития желчи или прочих показателях гиперчувствительности. [(5.7,](#_bookmark23) [5.8)](#_bookmark24)
* Диарея, вызванная *Клостридиум диффициле*: Проверить наличие диареи. [(5.9)](#_bookmark25)

**------------------------------ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ------------------------------­**

Среди наиболее частых побочных реакций (3% или более) были тошнота, диарея, головная боль и головокружение. [(6)](#_bookmark29)

**Для того, чтобы сообщить о подозрительных побочных эффектах, обратитесь в компанию Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. в 1-888-842-2937 или Управление по надзору за пищевыми продуктами и медикаментами в 1-800­ FDA-1088 или зайдите на сайт** [**www.fda.gov/medwatch**](http://www.fda.gov/medwatch)**.**

**------------------------------ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА--------------­**

|  |  |
| --- | --- |
| **Препарат** | **Взаимодействие** |
| Многовалентные катионосодержащие продукты, вкл.: антациды, сукралфат, мультивитамины | Снижение абсорбции АВЕЛОКС. Принимайте АВЕЛОКС за 4 часа или через 8 часов после указанных препаратов. [(2.2,](#_bookmark11) [7.1,](#_bookmark32) [12.3)](#_bookmark42) |
| Варфарин | Усиление антикоагулирующего воздействия. Контролируйте время протромбина/INR и кровотечения. [(6,](#_bookmark29) [7.2,](#_bookmark33)  [12.3)](#_bookmark42) |
| Антиаритмические препараты класса IA и III: | Возможно усиление проаритмического воздействия. Избегайте совместного приема. [(5.6,](#_bookmark22) [7.5)](#_bookmark36) |
| Противодиабетические препараты | Контролируйте уровень глюкозы. [(5.11,](#_bookmark26) [7.3)](#_bookmark34) |

**---------ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ--------------­**

|  |
| --- |
| •**Беременность:** Судя по испытаниям на животных может нанести пред плоду в утробе. [(8.1)](#_bookmark37)  •**Пожилые:** Повышенный риск расстройства сухожилий, который еще увеличивается при совместном приеме кортикостероидов, а также риск продления интервала QT. [(5.1](#_bookmark12)[, 5.6,](#_bookmark22) [8.5)](#_bookmark38) |

**См. п.** [**17**](#_bookmark50) **ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА и Руководство по применению**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тип инфекции** | **Доза каждые 24 ч** | **Длительность (дн.)** |
| Домашняя пневмония (1.1) | 400 мг | 7–14 |
| Кожные инфекции без осложнений (SSSI) (1.2) | 400 мг | 7 |

**Скорректировано: 9/2016**

**ПОЛНАЯ ВЕРСИЯ ИНСТРУКЦИИ: СОДЕРЖАНИЕ\* ВНИМАНИЕ: СЕРЬЕЗНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ВКЛЮЧАЯ ТЕНДЕНИТ, РАЗРЫВ СУХОЖИЛИЯ, ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕВРОПАТИЮ, ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЦНС И ОБОСТРЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ МИАСТЕНИИ**

1. **ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ**
   1. Домашняя пневмония
   2. Кожные инфекции без осложнений
   3. Кожные инфекции с осложнениями
   4. Внутрибрюшные инфекции с осложнениями
   5. Чума
   6. Острый бактериальный синусит
   7. Бактериальное обострение хронического бронхита
   8. Применение
2. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**
   1. Дозы для взрослых пациентов
   2. Важные указания по применению
   3. Совместимость препарата и вспомогательных веществ
   4. Приготовление инъекции АВЕЛОКС
3. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ**
   1. Таблетки АВЕЛОКС
   2. Инъекция АВЕЛОКС
4. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**
5. **ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**
   1. Поражающие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции, включая тендинит и разрыв сухожилия, периферическую невропатию и воздействие на ЦНС
   2. Тендинит и разрыв сухожилия
   3. Периферическая невропатия
   4. Воздействие на ЦНС
   5. Обострение тяжелой миастении
   6. Продление интервала QT
   7. Прочие серьезные и порой фатальные реакции
   8. Проявления гиперчувствительности
   9. Диарея, вызванная Клостридиум диффициле
   10. Артропатическое воздействие у животных
   11. Колебания уровня глюкозы в крови
   12. Фоточувствительность/Фототоксичность
   13. Развитие устойчивых бактерий
6. **ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ**
   1. Данные, полученные в ходе клинических исследований
   2. Данные после выхода препарата на рынок
7. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА**
   1. Антацилы, Сукралфат, Мультивитамины и прочие продукты, содержащие многовалентные катионосодержащие вещества
   2. Варфарин
   3. Противодиабетические препараты
   4. Нестероидные противовоспалительные средства
   5. Препараты, продлевающие интервал QT
8. **ПРИМЕНЕНИЕ ОСОБЫМИ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОВ**

#### ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

* 1. Беременность
  2. Лактация
  3. Дети
  4. Пожилые
  5. Почечные нарушения
  6. Нарушения печени

1. **ПЕРЕДОЗИРОВКА**
2. **ОПИСАНИЕ**
   1. Таблетки АВЕЛОКС
   2. Инъекции АВЕЛОКС
3. **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**
   1. Механизм действия
   2. Фармакодинамика
   3. Фармакокинетика
   4. Микробиология
4. **НЕКЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**
   1. Онкогенез, Мутагенез, Снижение фертильности
   2. Токсикология и/или фармакология у животных
5. **КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
   1. Острый бактериальный синусит
   2. Бактериальное обострение хронического бронхита
   3. Домашняя пневмония
   4. Кожные инфекции без осложнений
   5. Кожные инфекции с осложнениями
   6. Внутрибрюшные инфекции с осложнениями
   7. Чума
6. **ССЫЛКИ**
7. **ФОРМА ВЫПУСКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ**
   1. Таблетки АВЕЛОКС
   2. Инъекции АВЕЛОКС – пакеты с предварительной смесью
8. **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА**

\*Пропущенные в полной версии инструкции разделы и подразделы здесь не указываются

#### ВНИМАНИЕ: СЕРЬЕЗНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ВКЛЮЧАЯ ТЕНДЕНИТ, РАЗРЫВ СУХОЖИЛИЯ, ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ, ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЦНС И ОБОСТРЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ МИАСТЕНИИ



* **Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, проявляли связь с поражающими и потенциально необратимыми серьезными побочными реакциями (*см. Предостережения и Меры Предосторожности*), возникающими совместно (5.1), включая:**
  + **Тендинит и разрыв сухожилий *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (***[***5.2***](#_bookmark18)***)]***
  + **Периферическая невропатия *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (***[***5.3***](#_bookmark19)***)]***
  + **Воздействие на ЦНС *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (***[***5.4***](#_bookmark20)***)]***

#### Немедленно прекратите прием АВЕЛОКС и избегайте приема прочих фторхинолонов, включая АВЕЛОКС, если у вас возникают любые из перечисленных серьезных побочных реакций *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.1*](#_bookmark12)*)]*.

* **Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, могут обострить мышечную слабость у пациентов с тяжелой миастенией. Пациентам, ранее страдавшим от миастении, рекомендуется избегать приема АВЕЛОКС *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (***[***5.5***](#_bookmark21)***)].***
* **С учетом того, что фторхинолоны, такие как АВЕЛОКС, проявляли связь с серьезными побочными эффектами *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (***[***5.1-5.13***](#_bookmark17)***)]*, АВЕЛОКС следует принимать тем пациентам, у которых не остается альтернативных вариантов лечения следующих заболеваний:**
  + **Острый бактериальный синусит *[см. Показания и Применение (***[***1.6***](#_bookmark6)***)]***
  + **Бактериальное обострение хронического бронхита *[см. Показания и Применение (***[***1.7***](#_bookmark7)***)]***

# ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

## Домашняя пневмония

АВЕЛОКС прописывается взрослым пациентам для лечения домашней пневмонии, вызванной подверженными культурами *Пневмококков* (включая устойчивые *Пневмококки* [MDRSP])*, Гемофильные палочки, Моракселла Катаралис,* подверженные метицилину *Стафилококки золотистые, Клебсиеллы пневмонии, Микоплазмы пневмонии* или *Хламидофилы пневмонии [см. Клинические исследования (*[*14.3*](#_bookmark45)*)]*.

Культуры MDRSP - это культуры, устойчивые к одному или нескольким из следующих антибактериальных средств: пенициллин (минимальная ингибирующая концентрация [MIC] ≥ 2 мкг/мл), цефалоспорины 2-го поколения (к примеру, цефуроксим), макродилы, тетрациклины и триметропим/сульфаметоксазол.

## Кожные инфекции без осложнений

АВЕЛОКС применяется взрослыми пациентами для лечения кожных инфекций без осложнений, вызванных подверженными культурами *Золотистых стафилококков* или *Пиогенных стрептококков [см. Клинические исследования (*[*14.4*](#_bookmark46)*)].*

## Кожные инфекции с осложнениями

АВЕЛОКС применяется взрослыми пациентами для лечения кожных инфекций с осложнениями, вызванных подверженными культурами *Золотистых стафилококков, Кишечных палочек, Клебсиелл пневмонии* или *Энтеробактеров клоаки [см. Клинические исследования (*[*14.5*](#_bookmark47)*)].*

## Внутрибрюшные инфекции с осложнениями

АВЕЛОКС применяется для лечения внутрибрюшных инфекций с осложнениями у взрослых пациентов (cIAI), включая полимикробные осложнения, такие как абсцесс, вызванные подверженными культурами *Кишечных палочек, Бактериодов фрагилис, Ангинозных стрептококков, Стрептококков констеллатус, Фекальных энтерококков, Протей мирабилис, Клостридий перфрингенс, Бактерий тетайотаомикрон,* или *Пептострептококков [см. Клинические исследования (*[*14.6*](#_bookmark48)*)]*.

## Чума

АВЕЛОКС применяется для лечения чумы у взрослых пациентов, включая нервно-септический и пневмонический виды, вызванные подверженными культурами *Чумных палочек,* а также для профилактики чумы у взрослых пациентов. Исследования эффективности моксифлоксацина не могли быть проведены среди людей. Поэтому данное указание основывается на результатах испытаний, проведенных с участием животных *[см. Клинические исследования (*[*14.7*](#_bookmark49)*)]*.

## Острый бактериальный синусит

АВЕЛОКС прописывается взрослым пациентам (от 18 лет и старше) для лечения острого бактериального синусита (ABS), вызванного подверженными культурами *Пневмококков, Гемофильных палочек*, или *Моракселл Катаралис [см. Клинические исследования (14.1)]*.



С учетом того, что фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, могут быть связаны с возникновением серьезных побочных реакций *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.*](#_bookmark17)*1-5.13)],* а для некоторых пациентов ограничением является сам ABS, АВЕЛОКС следует принимать только тем пациентам, у которых нет альтернативных способов лечения.

## Бактериальное обострение хронического бронхита

АВЕЛОКС применяется для лечения Бактериального Обострения Хронического Бронхита (ABECB), вызванного восприимчивыми культурами *Пневмококков, Гемофильных палочек, Гемофилюс параинфлюэнца, Клебсиелл пневмонии,* восприимчивыми к метициллину *Золотистых стафилококков* или *Моракселл Катаралис [см. Клинические исследования (14.2)].*



С учетом того, что фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, могут быть связаны с возникновением серьезных побочных реакций *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (5.1-5.13)]* а для некоторых пациентов ограничением является сам ABECB, АВЕЛОКС следует принимать только тем пациентам, у которых нет альтернативных способов лечения.

## Применение

Для снижения развития устойчивых бактерий и поддержания эффективности АВЕЛОКС и прочих антибактериальных препаратов АВЕЛОКС следует применять только для лечения или предотвращения инфекций, которые вероятно или определенно были вызваны восприимчивыми бактериями. При наличии информации о культуре и восприимчивости ее следует учитывать при выборе или корректировке антибактериальной терапии. В отсутствие таких данных можно использовать методы локальной эпидемиологии и стандартной восприимчивости.

# СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

## Дозы для взрослых пациентов

Доза АВЕЛОКС составляет 400 мг (перорально или внутривенным вливанием) каждые сутки. Длительность терапии зависит от типа инфекции, как установлено в Таблице 1.

#### Таблица 1: Дозы и длительность терапии для взрослых пациентов



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тип инфекции** | **Доза**  **посуточная** | **Длительность**  **(дней)** |
| Домашняя пневмония ([1.1](#_bookmark1)) | 400 мг | 7–14 |
| Кожные инфекции без осложнений (SSSI ) ([1.2](#_bookmark2)) | 400 мг | 7 |
| Кожные инфекции с осложнениями SSSI ([1.3](#_bookmark3)) | 400 мг | 7–21 |
| Внутрибрюшные инфекции с осложнениями ([1.4](#_bookmark4)) | 400 мг | 5–14 |
| Чума ([1.5](#_bookmark5))C | 400 мг | 10–14 |
| Острый бактериальный синусит (ABS) ([1.6](#_bookmark6)) | 400 мг | 10 |
| Бактериальное обострение хронического бронхита (ABECB) ([1.7](#_bookmark7)) | 400 мг | 5 |

* + 1. В связи с соответствующими патогенами *[см. Показания и Применение (1)].*
    2. Переменная терапия (с внутривенной на пероральную) может осуществляться по усмотрению терапевта
    3. Прием препарата следует начать как можно скорее после появления подозрений или точного установления наличия *Yersinia pestis*.

*Переход от внутривенного приема к пероральному у взрослых пациентов*

Внутривенный состав применяется тогда, когда при этом имеются преимущества для пациента (а также, например, когда пациент не может переносить пероральный прием). При переходе от внутривенного к пероральному приему корректировка дозы препарата не требуется. Пациенты, терапия с применением АВЕЛОКС у которых началась с внутривенного приема, могут начать принимать АВЕЛОКС в таблетках с одобрения терапевта.

## Важные инструкции по применению

*Таблетки АВЕЛОКС*

С многовалентными катионами

Таблетки АВЕЛОКС принимают, по крайней мере, за 4 часа или через 8 часов после препаратов, содержащих магний, алюминий, железо или цинк, включая антациды, сукралфаты, мультивитамины и диданозиновые таблетки в виде пероральной суспензии или порошка для разведения раствора *[см. Взаимодействие Препарата (*[*7.1*](#_bookmark32)*) и Клиническая Фармакология (*[*12.3*](#_bookmark42)*)].*

С пищей

Таблетки АВЕЛОКС можно принимать с пищей или отдельно, напитки по своему усмотрению.

*Инъекции АВЕЛОКС*

Применять только внутривенно. Данная форма не предназначена для внутриартериального, внутримышечного, интратекального, внутрибрюшного или подкожного введения.

Длительность внутривенного вливания прямым способом или с помощью Y-образного устройства должна составлять 60 минут. Не рекомендуется быстрое или болюсное внутривенное вливание.

Парентеральный препарат следует осмотреть на наличие твердых частиц и изменения цвета перед применением, вне зависимости от раствора или контейнера.

Не применяйте АВЕЛОКС, если в растворе присутствуют твердые частицы и/или произошло изменение цвета.

Выбрасывайте остатки препарата, поскольку мягкие контейнеры-пакеты рассчитаны только на одноразовое применение.

## Совместимость препарата и вспомогательных веществ

Так как в отношении совместимости инъекционного препарата АВЕЛОКС с другими препаратами для внутривенного применения, добавками и прочими средствами существует лишь ограниченный объем данных, их не следует добавлять к АВЕЛОКС или вводить с ним по одному каналу. Если та же внутривенная линия или Y-образный канал впоследствии предполагается использовать для введения других препаратов, то эту линию необходимо промыть до и после введения АВЕЛОКС с помощью раствора, совместимого с ним, а также с прочими препаратами, которые предполагается ввести через данный канал.

Совместимые растворы для внутривенного применения: АВЕЛОКС для инъекций совместим со следующими растворами в соотношении от 1:10 до 10:1:

0.9% хлорид натрия, Фарм. США

1-молярный раствор хлорида натрия для инъекций

5% раствор декстрозы, Фарм. США

Стерильная вода для инъекций, Фарм. США

10% декстроза для инъекций, Фарм. США

Лактат Рингера для инъекций

## 2.4 Приготовление АВЕЛОКС для инъекций

См. полную версию инструкций, которая предоставляется вместе с системой. Для приготовления АВЕЛОКС для инъекции в мягком контейнере необходимо:

Закрыть контрольную крышечку системы.

Снять крышку с отверстия в нижней части контейнера.

Введите стержень из соответствующего аппарата (например, такого, который не требует дополнительных усилий, как системные аппараты, соответствующие требованиям ISO) в отверстие в нижней части контейнера мягким нажатием и проворачивайте его, пока он не будет надежно закреплен.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ

## АВЕЛОКС в таблетках

Продолговатые, матово-красные таблетки в оболочке с надписью “BAYER” на одной стороне и “M400” на другой, содержащие моксифлоксацина гидрохлорид (эквивалентно 400 мг моксифлоксацина).

## АВЕЛОКС для инъекций

Готовые к применению одноразовые дозы по 250 мл в мягких пакетах, содержащие моксифлоксацина гидрохлорид (эквивалентно 400 мг моксифлоксацина) в 0.8% растворе хлорида натрия. Раствор для внутривенного введения имеет желтый цвет. Неиспользованные остатки раствора подлежат утилизации.

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

АВЕЛОКС противопоказан пациентам, имеющим гиперчувствительность к моксифлоксацину или любому представителю класса хиноловых антибактериальных препаратов *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.8*](#_bookmark24)*)]*.

# ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

## Поражающие и потенциально необратимые серьезные побочные эффекты, включая тендинит и разрыв сухожилий, периферическая невропатия и воздействие на ЦНС

Фторохинолоны, включая АВЕЛОКС, проявляли совместные поражающие и потенциально необратимые серьезные побочные эффекты в органосистемах одного пациента. Среди наиболее часто наблюдаемых реакций: тендинит, разрыв сухожилий, арталгия, миалгия, периферическая невропатия и воздействие на ЦНС (галлюцинации, беспокойство, депрессия, бессонница, тяжелые головные боли и помрачение сознания). Такие реакции могут возникать в периоде от нескольких часов до нескольких недель после начала приема АВЕЛОКС

Пациенты любого возраста без предрасположенностей к рискам могли испытывать подобные побочные реакции. *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.2*](#_bookmark18)*,* [*5.3,*](#_bookmark19) [*5.4*](#_bookmark20)*)]*.

Немедленно прекратите прием АВЕЛОКС при первых признаках или симптомах серьезных побочных реакций. К тому же, пациентам, испытывавшим серьезные побочные реакции в связи с фторхинолонами, рекомендуется избегать их приема, включая АВЕЛОКС.



## Тендинит и разрыв сухожилий

Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, вызывали повышенный риск тендинита и разрыва сухожилий у пациентов всех возрастов *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.1*](#_bookmark12)*) и Побочные Реакции (*[*6.2*](#_bookmark31)*)]*. Среди органов, попавших под действие такие побочны реакций, было Ахиллово сухожилие, также поступали сообщения о вращающих манжетах плеча, руке, сухожилиях бицепсов, больших пальцев рук и других сухожилиях. Тендинит или разрыв сухожилия могут произойти в период от нескольких часов до нескольких дней после начала приема моксифлоксацина, а также в течение нескольких месяцев после окончания курса лечения. Тендинит и разрыв сухожилий могут возникать одновременно.

Риск развития тендинита или разрыва сухожилий в связи с приемом фторхинолона увеличивается у пациентов старше 60 лет, принимающих кортикостероиды, а также пациентов с пересаженной почкой, сердцем или легким. Прочие факторы, независимо друг от друга увеличивающие риск разрыва сухожилий: чрезмерные физические нагрузки, почечная недостаточность и имеющиеся расстройства сухожилий, например, ревматоидный артрит. Тендинит и разрыв сухожилий также возникали у пациентов, принимавших фторхинолоны, но не имевших подобных факторов риска. Следует немедленно прекратить прием АВЕЛОКС, если пациент испытывает боль, отек, воспаление или разрыв сухожилия. Пациентам следует рекомендовать отдых при появлении первых признаков тендинита или разрыва сухожилия, а также рекомендовать обращение к лечащему врачу для назначения нехинолоновых антибактериальных препаратов. Пациентам, ранее страдавшим от расстройств и разрыва сухожилий или тендинита, следует избегать приема фторхинолонов, включая АВЕЛОКС. *[см. Побочные Реакции (*[*6.2*](#_bookmark31)*)].*

## Периферическая невропатия

Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, вызывают повышенный риск возникновения периферической невропатии. Случаи сенсорной или сенсомоторной аксонной невропатии с воздействием на малые и/или большие аксоны, что приводит к парестезии, гипестезии, дисестезии и слабости наблюдались у пациентов, принимавших фторхинолоны, включая АВЕЛОКС. Такие симптомы могут возникнуть вскорости после начала приема АВЕЛОКС, и у некоторых из пациентов могут стать необратимыми. *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.1*](#_bookmark12)*) and Побочные Реакции (*[*6.1,*](#_bookmark30) [*6.2*](#_bookmark31)*)]*.

Следует немедленно прекратить прием АВЕЛОКС, если пациент испытывает симптомы периферической невропатии, включая боль, жжение, покалывание, онемение и/или слабость и прочие изменения в ощущениях, включая легкие прикосновения, боль, температура, чувство позы и ощущения вибрации*.* Пациентам, ранее испытывавшим периферическую невропатию, следует избегать приема фторхинолонов, включая АВЕЛОКС.

## Воздействие на центральную нервную систему

Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, вызывают повышенный риск реакций центральной нервной системы (ЦНС), включая: конвульсии, повышенное внутричерепное давление (включая идиопатическую внутричерепную гипертензию) и токсический психоз. Фторхинолоны могут также вызывать такие реакции ЦНС как нервозность, возбужденное состояние, бессонница, кошмары, паранойя, головокружение и суицидальные помыслы или действия. Подобные побочные реакции могут возникать даже после первого приема. При возникновении таких реакций у пациентов, принимающих АВЕЛОКС, следует немедленно прекратить прием или принять соответствующие меры. Как и в случае с любыми другими фторхинолонами, АВЕЛОКС рекомендуется тогда, когда польза для пациента превышает степень риска в связи с имеющимися расстройствами ЦНС (к примеру, серьезный церебральный артериосклероз, эпилепсия) или при наличии прочих факторов риска, которые могут вызвать судороги или понизить порог их возникновения *[см. Взаимодействие Препарата (*[*7.4*](#_bookmark35)*)].*

## Обострение тяжелой миастении

Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, обладают способностью блокировки мышечных нервов и могут обострить мышечную слабость у пациентов с тяжелой миастенией. Имеются данные о побочных реакциях после выхода препарата на рынок у пациентов с тяжелой миастенией, включая летальные исходы и необходимость в искусственной вентиляции легких.

## Продление интервала QT

АВЕЛОКС влиял на увеличение интервала QT согласно кардиограммам некоторых пациентов. После перорального приема 400 мг АВЕЛОКС среднее (± стандартное отклонение) изменение в QTc от величины до принятия дозы на момент максимальной концентрации препарата составило 6 мсек (± 26) (n = 787). После курса ежедневного внутривенного вливания (400 мг; вливание в течение 1 часа каждый день) среднее изменение QTc от величины до приема препарата в день 1 составило 10 мсек (±22) в первый день и (n=667) 7 мсек (± 24) на 3 день (n = 667).

Пациентов со следующими факторами риска следует избегать приема АВЕЛОКС в связи с нехваткой клинических данных о воздействии препарата на данные группы пациентов:

* Известное увеличение интервала QT
* Желудочковая аритмия, включая сердечное мерцание, потому что увеличение интервала QT может привести к повышению риска осложнений данного состояния
* Продолжительные проаритмические состояния, такие как клинически значимая брадикардия и острая ишемия миокарда,
* Нескорректированная гипокалиемия или гипомагниемия
* Противоаритмические препараты класса IA (например, квинидин, прокаинамид) или Класса III (к примеру, амиоадрон, соталол)
* Прочие препараты, увеличивающие интервал QT, такие как цизаприд, эритромицин, нейролептики и трицикличные антидепрессанты

Пожилые пациенты, принимающие АВЕЛОКС внутривенно, могут быть более подвержены увеличению интервала QT в связи с воздействием препарата *[Применение особыми группами пациентов (*[*8.5*](#_bookmark38)*)].*

У пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью цирроза печени и расстройством метаболизма, связанным печеночной недостаточностью, прием препарата также может привести к увеличению интервала QT. Следует контролировать ЭКГ пациентов с циррозом печени, проходящих курс лечения АВЕЛОКС *[см. Клиническая Фармакология (*[*12.3*](#_bookmark42)*)].*

Степень увеличения интервала QT может усиливаться с повышением концентраций препарата или снижением продолжительности вливания. Таким образом, не следует превышать рекомендуемую дозу препарата или скорость внутривенного вливания.

В ходе клинических испытаний перед выходом на рынок степень возникновения сердечно-сосудистых побочных реакций была схожей у пациентов, принимавших АВЕЛОКС 798 и препарат для сравнения 702 совместно с другими препаратами, которые увеличивают интервал QT. Никакого превышения по числу случаев сердечно-сосудистых осложнений или смертельных случаев в связи с увеличением интервала QT в отношении АВЕЛОКС не было замечено среди более чем 15,500 пациентов в рамках контролируемых клинических исследований, включая 759 пациентов с гипокалиемией на момент начала лечения, а также не было увеличения числа летальных исходов среди более чем 18,000 пациентов, принимавших АВЕЛОКС в таблетках, в ходе постмаркетингового исследования, в ходе которого не контролировались ЭКГ.

## Прочие серьезные и порой фатальные побочные реакции

Поступали сообщения об иных серьезных и даже смертельных побочных реакциях, при этом некоторые из них были связаны с гиперчувствительностью, а другие были непонятного происхождения, у пациентов, проходящих курс лечения фторхинолонами, включая АВЕЛОКС. Такие реакции могут быть тяжелыми и обычно наступают после принятия нескольких доз. Клинические проявления могут быть следующими:

* Жар, сыпь или тяжелые дерматологические реакции (к примеру, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона)
* Васкулит; арталгия; миалгия; сывороточная реакция
* Аллергическая пневмония
* Интерстициальный нефрит; острая почечная недостаточность или отказ почек
* Гепатит; разлитие желчи; острый некроз или отказ печени
* Анемия, гемолитическая и апластическая; тромбоцитопения, включая тромбоцитопенический акроангиотромбоз; лейкопения; агранулоцитоз; панцитопения; и/или прочие аномалии гематологической природы

При первом проявлении кожной сыпи, разлития желчи или иных признаков повышенной чувствительности немедленно прекратите прием АВЕЛОКС и начните поддерживающую терапию*.*

## Реакции в связи с гиперчувстительностью

О серьезных анафилактических реакциях, при этом некоторые из них наступали сразу после принятия первой дозы, поступали сообщения в отношении пациентов, проходивших курс лечения фторхинолонами, включая АВЕЛОКС. Некоторые из реакций сопровождались сердечно-сосудистой недостаточностью, потерей сознания, покалыванием, отеком глотки или лица, одышкой, аллергической сыпью и зудом. При первом появлении сыпи или прочих признаков повышенной чувствительности немедленно прекратите прием АВЕЛОКС *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.7*](#_bookmark23)*)].*

* 1. **Диарея, вызванная *Клостридиум Диффициле***

Поступали сообщения о случаях диареи, вызванной *Клостридиум Диффициле* (CDAD), при использовании практически любых антибактериальных агентов, включая АВЕЛОКС в диапазоне от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору кишечника, что ведет к повышенному росту бактерий *К. Диффициле*.

*К. Диффициле* производят токсины A и B, которые способствуют развитию диареи. Штаммы К. Диффициле, производящие гипертоксины, вызывают осложнения и даже летальные случаи, так как подобные инфекции могут оказаться устойчивыми к антимикробной терапии и могут потребовать проведения колэктомии. Данный вид диареи должен контролироваться у всех пациентов, у которых вообще появилась диарея после приема антибактериальных средств. Необходимо тщательно фиксировать и анализировать медицинскую карту пациента, поскольку были случаи, когда диарея от К. Диффициле возникала через два месяца после приема антибактериальных средств.

При подозрениях на такой вид диареи или при наличии точного подтверждения нет необходимости в прекращении курса лечения, не направленного на К. Диффициле. Следует применить соответствующую жидкостную, электролитическую терапию, обогащение белком и курс лечения антибиотиками против *К. Диффициле*, хирургическое вмешательство рассматривается в зависимости от клинических показаний*.*

## Артропатическое воздействие на животных

Пероральное применение АВЕЛОКС на примере щенков вызвало у них хромоту. Гистопатологическая оценка опорных составов данных собак выявила перманентные хрящевые повреждения. Хинолоновые препараты схожего класса также оказывали эродирующее воздействие на хрящи опорных суставов, и в связи с ними возникали прочие признаки артропатии у детенышей животных различных видов *[см. Неклиническая Токсикология (*[*13.2*](#_bookmark44)*)].*

## Колебания уровней глюкозы в крови

Как любой другой фторхинолон, АВЕЛОКС влияет на уровень глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. У пациентов, принимавших АВЕЛОКС, дисгликемия возникала преимущественно среди пациентов пожилого возраста, страдавших диабетом и принимавших совместно гипогликемические средства (к примеру, сульфомочевина) или инсулин. Рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов-диабетиков. При возникновении гипогликемических реакций курс лечения АВЕЛОКС следует прекратить и немедленно начать соответствующую терапию *[см. Взаимодействие Препарата (*[*7.3*](#_bookmark34)*)].*

## Фоточувствительность/Фототоксичность

В связи с приемом фторхинолонов, включая АВЕЛОКС, при воздействии солнечного или УФ излучения в определенных участках тела (обычно на лице, “V”-образной зоне шеи, разгибательных поверхностях рук, тыльной стороне кистей рук) могут возникнуть фоточувствительные/фототоксические реакции, причем последние могут проявляться как воздействие от излишнего солнечного загара (например, ожог, покраснение, экссудация, появление пузырьков, отек). Поэтому следует избегать длительного воздействия таких источников света. При возникновении фототоксичных проявлений прием АВЕЛОКС следует прекратить. *[см. Клиническая Фармакология (*[*12.2*](#_bookmark41)*)].*

## Развитие бактерий, устойчивых к препарату

Назначение, в т.ч. профилактическое, АВЕЛОКС при отсутствии подверженных его воздействию бактериальных инфекций вряд ли даст положительный результат для пациента. В таком случае лишь повышается риск развития устойчивых к воздействию препарата бактерий.

# ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие побочные эффекты серьезного и важного характера более подробно описаны в разделе Предостережения и Меры Предосторожности в информационном вкладыше:

* Поражающие и потенциально необратимые серьезные побочные реакции, включая тендинит и разрыв сухожилий, периферическая невропатия и воздействие на ЦНС *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.1*](#_bookmark12)*)]*
* Тендинит и разрыв сухожилий*[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.2*](#_bookmark18)*)]*
* Периферическая невропатия *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.3*](#_bookmark20)*)]*
* Воздействие на ЦНС *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.4*](#_bookmark20)*)]*
* Обострение тяжелой миастении *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.5*](#_bookmark21)*)]*
* Увеличение интервала QT *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.6*](#_bookmark22)*)]*
* Прочие серьезные и порой летальные побочные реакции *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.7*](#_bookmark23)*)]*
* Реакции в связи с гиперчувствительностью *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.8*](#_bookmark24)*)]*
* Диарея, вызванная Клостридиум Диффициле *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.9*](#_bookmark25)*)]*
* Колебания уровня глюкозы в крови *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.11*](#_bookmark26)*)]*
* Фоточувствительность/Фототоксичность *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.12*](#_bookmark27)*)]*
* Развитие устойчивых бактерий *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.13*](#_bookmark28)*)]*

## Данные клинических испытаний

Поскольку клинические испытания проводятся в широком диапазоне условий, побочные реакции, наблюдающиеся в процессе испытания одного препарата нельзя напрямую сравнивать с побочными реакциями другого препарата, и к тому же такие побочные реакции могут не отражать реального положения вещей.

Приведенные ниже данные описывают воздействие АВЕЛОКС на 14981 пациентов в рамках 71 активного контролируемого клинического исследования в фазах Phase II–IV *[см. Показания и Применение (1)]*. Средний возраст изучаемого контингента составил 50 лет (примерно 73% контингента были младше 65 лет), 50% из них были мужчинами, 63% были европеоидной расы, 12% - монголоидной и 9% относились к чернокожей расе. Пациенты принимали АВЕЛОКС по 400 мг в день перорально, внутривенно или путем смены способа приема (сначала внутривенно, затем перорально). Длительность курса лечения обычно составляла от 6 до 10 дней, среднее количество дней – 9.

Прекращение приема АВЕЛОКС в связи с побочными реакциями произошло у 5% из общего числа пациентов, 4% пациентов принимали по 400 мг перорально, 4% - по 400 мг внутривенно и 8% - по 400 мг перорально/внутривенно. Наиболее частыми побочными реакциями (>0.3%), приводящими к прекращению приема препарата при дозе 400 мг перорально были тошнота, диарея и рвота. Наиболее частой побочной реакцией при внутривенном приеме дозы 400 мг, приводящими к прекращению лечения, была кожная сыпь. При внутривенном/пероральном способе приема по 400 мг такими побочными реакциями были диарея и пирексия.

Побочные реакции, возникавшие у 1% пациентов, принимавших АВЕЛОКС, а также менее частые побочные реакции, возникавшие у от 0.1 до 1% пациентов, принимавших АВЕЛОКС, отображены в Таблицах 2 и 3 соответственно. Наиболее частыми побочными реакциями в связи с приемом препарата были (3%) тошнота, диарея, головная боль и головокружение.

#### Таблица 2: Частые (1% или более) побочные реакции, возникавшие в ходе активных контролируемых клинических исследований в отношении АВЕЛОКС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Класс системы органов** | **Побочные реакции** | **% (N=14,981)** |
| **Расстройства кровеносной и лимфатической систем** | Анемия | 1 |
| **Расстройства желудочно-кишечного тракта** | Тошнота | 7 |
| Диарея | 6 |
| Рвота | 2 |
| Запор | 2 |
| Боли в брюшной области | 2 |
| Диспепсия | 1 |
| **Расстройства общего характера и состояние области ведения препарата** | Пирексия | 1 |
| **Анализы** | Увеличение аланин-аминотрансферазы | 1 |
| **Расстройства пищеварения и метаболизма** | Гипокалиемия | 1 |
| **Нервные расстройства** | Головная боль | 4 |
| Головокружение | 3 |
| **Психические расстройства** | Бессонница | 2 |

**Таблица 3: Менее частые (от 0.1 до 1%) побочные реакции, возникавшие в ходе активных контролируемых клинических исследований в отношении АВЕЛОКС (N=14,981)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Класс системы органов** | **Побочные реакции** |
| **Расстройства кровеносной и лимфатической систем** | Тромбоцитоз  Эозинофилия  Нейтропения  Тромбоцитопения  Лейкопения  Лейкоцитоз |
| **Расстройства сердечной деятельности** | Предсердная фибрилляция  Учащенное сердцебиение  Тахикардия  Грудная ангина  Сердечная недостаточность  Остановка сердца  Брадикардия |
| **Расстройства органов слуха и равновесия** | Головокружение  Звон в ушах |
| **Глазные расстройства** | Нечеткость зрения |
| **Расстройства ЖКТ** | Сухость во рту  Дискомфорт в брюшной области  Вздутие кишечника  Вздутие живота  Гастрит  Желудочно-пищеводный рефлюкс |
| **Расстройства общего характера и состояние области ведения препарата** | Утомляемость  Боль в груди  Астения  Болевые ощущения  Дискомфорт  Кровоподтек в месте инъекции  Отек  Озноб  Дискомфорт в груди  Боль в лицевой области |
| **Нарушения печени и желчевыводящих путей** | Аномальная печеночная функция |
| **Инфекции и паразитарные расстройства** | Кандидоз  Вагинальная инфекция  Грибковая инфекция  Гастроэнтерит |
| **Анализы** | Повышение аспартат-аминотрансферазы  Повышение гамма-глютамилтрансферазы  Повышение щелочной фосфатазы в крови  Повышение интервала QT  Повышение лактата дегидрогеназы в крови  Повышение амилазы в крови  Повышение липазы  Повышение креатинина в крови  Повышение мочевины в крови  Снижение гематокритов  Увеличение времени свертывания крови  Увеличение числа эозинофилов  Повышение АЧТВ  Повышение триглицеридов в крови  Повышение мочевой кислоты в крови |
| **Расстройства пищеварения и метаболизма** | Гипергликемия  Анорексия  Гиперлипидемия  Ухудшение аппетита  Обезвоживание |
| **Скелетно-мышечные расстройства и расстройства соединительных тканей** | Боль в спине  Боль в конечностях  Арталгия  Мышечные спазмы  Мышечно-скелетная боль |
| **Расстройства нервной системы** | Дисгевзия  Сонливость  Дрожь  Летаргия  Парестезия  Гипестезия  Обморок |
| **Психиатрические расстройства** | Беспокойство  Спутанность сознания  Возбужденное состояние  Депрессия  Нервозность  Двигательное беспокойство  Галлюцинации  Дезориентация |
| **Расстройства почек и мочевыводящих путей** | Почечная недостаточность  Дизурия |
| **Расстройства половых органов и молочных желез** | Вульво-вагинальный зуд |
| **Расстройства дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | Одышка  Астма  Свистящее дыхание  Бронхоспазмы |
| **Расстройства кожных и подкожных тканей** | Сыпь  Зуд  Усиленное потоотделение  Покраснение  Аллергическая сыпь  Аллергический дерматит  Ночная потливость |
| **Расстройства сердечно-сосудистого характера** | Гипертензия  Гипотензия Флебит |

*Лабораторные изменения*

Изменения в лабораторных параметрах, не перечисленные выше и возникавшие у 2% пациентов или более, и частота возникновения у которых была выше контрольной: повышение среднего корпускулярного гемоглобина (MCH), нейтрофилов, белых кровяных частиц (WBC), времени свертывания (PT), ионизированного кальция, хлористых соединений, альбумина, глобулина, билирубина; снижение гемоглобина, красных кровяных частиц (RBC), нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, глюкозы, парциального давления кислорода (pO2), билирубина и амилазы. Невозможно установить, были ли вышеназванные аномалии вызваны воздействием препарата или состоянием самих пациентов..

## Данные после выхода препарата на рынок

В Таблице 4 ниже перечислены побочные реакции, выявленные в ходе применения АВЕЛОКС после выхода препарата на рынок. В связи с тем, что о данных реакциях сообщалось на добровольной основе от населения неустановленного количества, не всегда можно с определенной степенью надежности оценить их частоту или установить четкую связь с воздействием препарата.

#### Таблица 4: Постмаркетинговые отчеты о побочных реакциях в связи с препаратом

|  |  |
| --- | --- |
| **Класс системы органов** | **Побочные реакции** |
| **Расстройства кровеносной и лимфатической систем** | Агранулоцитоз  Панцитопения  *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.7*](#_bookmark23)*)]* |
| **Расстройства сердечной деятельности** | Желудочковая тахиаритмия (а также в очень редких случаях сердечная недостаточность и трепетание-мерцание, и обычно у пациентов с сопутствующими тяжелыми проаритмическими состояниями) |
| **Расстройства органов слуха и равновесия** | Затруднения слуха, включая глухоту (в большинстве случаях обратимую) |
| **Глазные расстройства** | Потеря зрения (особенно в результате воздействия на ЦНС, в большинстве случаев происходит возврат к нормальному состоянию) |
| **Расстройства печени и желчевыводящих каналов** | Гепатит (преимущественно холестатический)  Отказ печени (включая летальные случаи)  Разлитие желчи  Острый некроз печени  *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.7*](#_bookmark23)*)]* |
| **Расстройства иммунной системы** | Анафилактическая реакция  Анафилактический шок  Ангиоэдема (включая отек гортани)  *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.7,*](#_bookmark23) [*5.8*](#_bookmark24)*)]* |
| **Скелетно-мышечные расстройства и расстройства соединительных тканей** | Разрыв сухожилия  *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.2*](#_bookmark18)*)]* |
| **Расстройства нервной системы** | Нарушение координации  Нарушение походки  *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.3*](#_bookmark19)*)]*  Тяжелая миастения (обострение) *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.5*](#_bookmark21)*)]*  Мышечная слабость  Периферическая невропатия (может быть необратимой), полиневропатия *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.3*](#_bookmark19)*)]* |
| **Психиатрические расстройства** | Психотическая реакция (очень редко кульминацией становится самотравмирующее поведение, такое как суицидальное мышление/помыслы или попытки *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.4*](#_bookmark20)*)]* |
| **Расстройства почек и мочевыводящих путей** | Интерстициальный нефрит  *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.7*](#_bookmark23)*)]* |
| **Расстройства дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | Аллергическая пневмония  *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.7*](#_bookmark23)*)]* |
| **Расстройства кожных и подкожных тканей** | Фоточувствительная/фототоксическая реакция  *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.12*](#_bookmark27)*)]*  Синдром Стивенса-Джонсона  Токсичный эпидермальный некролиз  *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.7*](#_bookmark23)*)]* |

1. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА**
   1. **Антациды, сукралфат, мультивитамины и прочие продукты, содержащие многовалентные катионы**

Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, формируют хелаты с земельными и переходными катионами металлов. Пероральный прием АВЕЛОКС с антацидами, содержащими алюминий или магний, с сукралфатом, с катионами металлов, таких как железо, либо с мультивитаминами, содержащими железо или цинк, или с составами, в которых содержатся двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как диданозиновые таблетки для приготовления пероральной суспензии или порошки, могут существенно повлиять на абсорбцию АВЕЛОКС, что приводит к гораздо большему снижению общей концентрации, чем это нужно. Поэтому АВЕЛОКС следует принимать за 4 часа или через 8 часов после указанных препаратов *[см. Способ Применения и Дозы (*[*2.2*](#_bookmark11)*) и Клиническая Фармакология (*[*12.3*](#_bookmark42)*)].*

## Варфарин

Фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, согласно некоторым данным могут усиливать антикоагулирующее воздействие варфарина и его производных в организме пациента. К тому же, инфекционное заболевание и сопровождающий его воспалительный процесс, возраст и общее состояние пациента уже сами по себе являются факторами риска для увеличения антикоагулирующего воздействия. Таким образом, время свертывания крови, Международный Нормализированный Коэффициент (INR), или прочие тесты антикоагулирующей способности должны тщательно контролироваться при совместном приеме АВЕЛОКС с варфарином и его производными *[см. Побочные Реакции (*[*6.2*](#_bookmark31)*) и Клиническая Фармакология (*[*12.3*](#_bookmark42)*)].*

## Противодиабетические препараты

Поступали сообщения о случаях колебания уровня глюкозы в крови, включая гипергликемию и гипогликемию у пациентов, принимавших фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, совместно с противодиабетическими препаратами. Поэтому рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови при совместно приеме фторхинолонов с противодиабетическими средствами. При возникновении гипогликемических реакций прием АВЕЛОКС следует прекратить и немедленно начать соответствующую восстановительную терапию *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.11*](#_bookmark26)*) и Побочные Реакции (*[*6.1*](#_bookmark30)*)].*

## Нестероидные противовоспалительные препараты

Совместный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID) с фторхинолонами, включая АВЕЛОКС, может повысить риск стимуляции ЦНС и возникновения конвульсий *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.4*](#_bookmark20)*)].*

## Препараты, увеличивающие интервал QT

Имеется лишь ограниченный объем доступной информации о потенциальном фармакодинамическом взаимодействии АВЕЛОКС с прочими препаратами, увеличивающими интервал QT в человеческом организме согласно данным ЭКГ. Соталол, противоаритмическое средство класса III, проявил увеличивающее QT интервал воздействие при совместном приеме с АВЕЛОКС внутривенно на примере собак. Таким образом, АВЕЛОКС не следует принимать вместе с противоаритмическими препаратами классов IA и III *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.6*](#_bookmark22)*) и Неклиническая Токсикология (*[*13.2*](#_bookmark44)*)].*

# ПРИЕМ ПРЕПАРАТА ОСОБЫМИ ГРУППАМИ НАСЕЛЕНИЯ

## Беременность

Оценка рисков

Доступных данных о рисках в связи с приемом моксифлоксацина для организма человека не имеется.

На основании исследований моксифлоксацина при участии животных Авелокс может нанести вред плоду в материнской утробе. Моксифлоксацин не проявлял тератогенных свойств при приеме беременными крысами (в/в и перорально), кроликами (вв) и обезьянами (перорально) при дозах в соотношении 0.25–2.5 к стандартной клинической дозе для человека (400 мг Авелокс в день). Однако при приеме моксифлоксацина крысами и кроликами во время беременности и во время лактации (только в случае с крысами) при токсичных для материнского организма дозах наблюдалось снижение веса новорожденных детенышей, увеличение вероятности нарушений развития скелета (ребра вместе с позвонками), и повышение вероятности потери беременности *(см. Данные).* Беременным женщинам следует сообщить о потенциальных рисках для плода.

Фоновые риски серьезных дефектов развития и потери беременности для данной группы пациентов неизвестны. Однако фоновые риски серьезных дефектов развития для общего населения США составляют от 2 до 4%, а риски прерывания беременности – от 15 до 20% от клинически зафиксированных беременностей.

Данные

*Данные в ходе исследований с животными*

Исследования репродуктивной способности и развития проводились при участии крыс, кроликов и яванских макак. Моксифлоксацин не проявлял тератогенных свойств при приеме беременными крысами в период органогенеза (от 6 до 17 дня беременности) перорально в соотношении 500 мг/кг/день или 0.24 от максимальной рекомендованной для человека дозы на основании системного воздействия (AUC), но при этом наблюдалось снижение веса плода и слегка замедленное развитие скелета. Внутривенное введение при дозе 80 мг/кг/день (примерно в 2 раза больше максимальной дозы, рекомендуемой для человеческого организма на основании площади поверхности тела) беременным крысам оказалось токсичным для материнского организма и оказало воздействие на вес плода и плаценты, а также на образование плаценты (от 6 до 17 дня беременности). Свидетельств тератогенности при внутривенных дозах до 80 мг/кг/день не наблюдалось (примерно в 2 раза выше максимальной рекомендуемой для человеческого организма на основании площади поверхности тела) беременным крысам во время органогенеза (с 6 по 17 день беременности). Внутривенное введение 20 мг/кг/день (что примерно равно пероральной максимальной рекомендованной дозе для человеческого организма на основании площади поверхности тела) беременным крольчихам во время органогенеза (с 6 по 20 день беременности) привело к сниженному весу плода и задержке окостенения скелета. У детенышей кроликов также наблюдалось учащение возникновения дефектов ребер и позвоночника. Среди признаков токсичности для материнского организма у кроликов были смертность, выкидыш, снижение объема потребляемой пищи, снижение объема потребляемой воды, потеря веса и понижение активности. Признаков тератогенности у яванских макак не наблюдалось при пероральных дозах 100 мг/кг/день (в 2.5 раз выше максимальной рекомендуемой для человеческого организма на основании площади поверхности тела) в течение органогенеза (от 20 до 50 дня беременности). Наблюдалось увеличение вероятности снижения веса плода при 100 мг/кг/день. В рамках исследования до- и послеродового развития крысы принимали пероральные дозы с 6 дня беременности до 21 дня после родов по 500 мг/кг/день (0.24 от максимальной рекомендованной для человека дозы на основании системного воздействия (AUC)) было отмечено небольшое увеличение срока беременности и случаев потери беременности, снижение веса родившихся детенышей и снижение выживаемости новорожденных. Случаи смерти крыс-матерей происходили в период беременности при дозе 500 мг/кг/день.

## Лактация

Оценка рисков

Пока доподлинно неизвестно, выделяется ли моксифлоксацин с человеческим материнским молоком. На основании данных исследований при участии крыс моксифлоксацин может выделяться и с человеческим молоком *(см. Данные).*

При принятии решения об использовании АВЕЛОКС следует принимать в расчет пользу материнского молока для развития и питания ребенка, а также клиническую необходимость в приеме АВЕЛОКС и все потенциальные побочные эффекты для ребенка в связи с препаратом АВЕЛОКС, либо в связи с состоянием материнского организма.

Данные

У кормящих крыс, принимавших единичную пероральную дозу моксифлоксацина 4.59 мг/кг (примерно в 9 раз ниже рекомендуемой человеческой дозы из расчета на площадь поверхности тела) на 8 день после рождения, выделение радиоактивности, присущей препарату, в молоко составило примерно 0.03% от принятой дозы.

## Прием препарата пациентами детского возраста

Эффективность препарата для пациентов детского возраста и подростков младше 18 лет не была установлена. АВЕЛОКС вызывает болезни суставов у молодых особей животных. Имеется ограниченный объем информации о безопасности АВЕЛОКС, полученной в ходе испытания cIAI при участии 301 пациента *[см. Предостережения и Меры Предосторожности, выделенные рамкой (*[*5.9)*](#_bookmark21) *и Неклиническая Токсикология (13.2)].*

*Активное контролируемое исследование при внутрибрюшной инфекции с осложнениями (cIAI)*

Безопасность и эффективность АВЕЛОКС для пациентов детского возраста при лечении cIAI продемонстрирована не была.

Пациенты детского возраста от 3 месяцев до <18 лет (средний возраст 12 ± 4 лет) принимали участие в одиночном, рандомизированном, двойном слепом, активном контролируемом исследовании в ходе лечения внутрибрюшной инфекции с осложнениями, включая аппендицит с прорывами, абсцессами и перитонитами.

Рандомизированным образом (2:1) данные пациенты принимали АВЕЛОКС или другой препарат для сравнения. Участие в данном процессе: 451 пациент принимал описываемый препарат, 301 пациент – моксифлоксацин и 150 пациентов принимали препарат для сравнения. Из 301 пациента, принимавших АВЕЛОКС, 15 были возрастом менее 6 лет, а 286 пациентов – в диапазоне от 6 до <18 лет.

Пациенты принимали АВЕЛОКС или препарат сравнения путем перехода с внутривенного на пероральный прием (внутривенно эртапенем, а затем перорально амоксициллин/клавуланат) от 5 до 14 дней (средняя продолжительность – 9 дней при общей продолжительности от 1 до 24 дней).

В целом, побочные реакции среди детей и подростков были схожими с побочными реакциями у взрослых. Среди наиболее частых побочных реакций у пациентов детского возраста, принимавших АВЕЛОКС были увеличение интервала QT - 9.3% (28/301), рвота 6.6% (20/301) диарея 3.7% (11/301), арталгия 3.0% (9/301), и флебит 2.7% (8/301) (см. Таблица 5). Прекращение приема исследуемого препарата в связи с побочными реакциями произошло в 5.3% случаев (16/301) против 1.3% (2/150) пациентов, принимавших препарат сравнения. Типы побочных реакций на АВЕЛОКС или препарат сравнения были схожими среди пациентов всех возрастных групп.

Скелетно-мышечные побочные реакции контролировались и устранялись на протяжении до 5 лет после окончания курса лечения. Скелетно-мышечные побочные реакции возникали у 4.3% (13/301) пациентов, принимавших АВЕЛОКС против 3.3% (5/150) в группе препарата сравнения. Большинство скелетно-мышечных побочных реакций возникали между 12 и 53 неделями после начала лечения и полностью проходили к моменту завершения исследования. *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (5.9) и Неклиническая Токсикология (13.2)].*

#### Таблица 5 Вероятность (%) некоторых побочных реакций у ≥2.0% пациентов детского возраста, принимавших АВЕЛОКС в ходе исследования при лечении внутрибрюшной инфекции с осложнениями

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Класс системы органов** | **Побочные реакции** | **АВЕЛОКС**  **N = 301 (%)** | **Препарат сравнения**  **N = 150 (%)** |
| **Расстройства ЖКТ** | Боль в брюшной полости | 8 (2.7) | 3 (2.0) |
|  | Диарея | 11 (3.7) | 1 (0.7) |
|  | Рвота | 20 (6.6) | 12 (8.0) |
| **Расстройства общего характера и состояние области ведения препарата** | Пирексия | 6 (2.0) | 4 (2.7) |
| **Анализы** | Повышение аспартат-аминотрансферазы | 2 (0.7) | 3 (2.0) |
|  | Увеличение интервала QT | 28 (9.3) | 4 (2.7) |
| **Скелетно-мышечные расстройства и расстройства соединительных тканей** | Арталгия | 9 (3.0) | 2 (1.3) |
| **Расстройства нервной системы** | Головная боль | 6 (2.0) | 2 (1.3) |
| **Расстройства сердечно-сосудистой системы** | Флебит | 8 (2.7) | 0 (0) |

Клиническая эффективность проверялась в ходе визита для оценки излечения (с 28 по 42 день после завершения терапии). Клиническая эффективность, наблюдаемая в ходе MITT, составила 83.9% (208/248) в группе АВЕЛОКС и 95.5% (127/133) в группе препарата сравнения; см. Таблицу 6.

#### Таблица 6: Клиническая эффективность в период с 28 по 42 день после окончания курса лечения пациентов детского возраста от внутрибрюшной инфекции с осложнениями

Благоприятный исход 208 (83.9) 127 (95.5) -12.2 (-17.9, -6.4)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Авелокс** | | **Препарат срав.** | **Разница2** |
|  | **n (%)** | **n (%)** | **(95% CI)** |
| **Контингент mITT1** | **N=248** | **N=133** |  |

Неблагоприятный исход 17 (6.9) 3 (2.3)

Неопределенный исход 21 (8.5) 3 (2.3)

Отсутствует 2 (0.8) 0

1Контингент модифицированной популяции начавших лечение пациентов (mITT) представляет собой всех пациентов, которые принимали хотя бы одну дозы изучаемого препарата и у которых до начала лечения в организме был обнаружен хотя бы один организм-возбудитель.

**2**Разница показателей излечения (Авелокс – Препарат сравнения) и 95% доверительный интервал, представленные в процентном соотношении, основаны на стратифицированном анализе по возрастным группам с помощью методики Мантеля-Хэнзеля.

## Прием препарата пациентами пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста имеют повышенные риски развития серьезных расстройств сухожилий, включая их разрывы, в ходе лечения фторхинолонами, такими как АВЕЛОКС. Данный риск еще более усугубляется, если такие пациенты принимают кортикостероидные препараты. Тендинит или разрыв сухожилия могут затронуть Ахиллово сухожилие, сухожилия плеч, рук и прочих мест и могут возникнуть во время или после окончания терапии; поступали сообщения о возникновении подобных случаев даже через несколько месяцев после завершения терапии. При назначении АВЕЛОКС пожилым пациентам, особенно принимающим кортикостероиды, следует проявлять осторожность. Пациентов следует уведомить о потенциальных побочных эффектах и посоветовать прекращение приема препарата и обращение в больницу при возникновении любых симптомов тендинита или разрыва сухожилий *[см. Предостережения в рамке, и Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.2*](#_bookmark18)*)].*

В ходе контролируемых клинических исследований с принятием нескольких доз препарата 23% пациентов, принимавших АВЕЛОКС перорально, были старше 65 лет, а 9% были и вовсе 75 и старше. Данные клинических испытаний показывают, что разница в безопасности и эффективности при пероральном приеме АВЕЛОКС для пациентов 65 лет и более молодых взрослых пациентов отсутствует.

В ходе испытаний при внутривенном применении 42% пациентов, принимавших АВЕЛОКС, были 65 лет и старше, а 23% были 75 лет и старше. Согласно клиническим данным, безопасность и эффективность АВЕЛОКС при внутривенном применении пациентами возрастом 65 лет и старше были схожими, что и для пациентов, принимавших препарат сравнения. В целом, пожилые пациенты могут быть более подверженными побочному увеличению QT интервала в связи с воздействием препарата. Поэтому АВЕЛОКС следует избегать тем пациентам, которые принимают препараты, способные продлить интервал QT (например, противоаритмические препараты классов IA или III), или пациентам с факторами риска для трепетания-мерцания (к примеру, с известным увеличением интервала QT и неизлеченной гипокалиемией) *[см. Предостережения и Меры Предосторожности (*[*5.6*](#_bookmark22)*), Взаимодействие препарата (*[*7.5*](#_bookmark36)*), и Клиническая Фармакология (*[*12.3*](#_bookmark42)*)].*

## Почечные нарушения

Фармакокинетические параметры моксифлоксацина не слишком изменяются при почечных заболеваниях легкой, средней и тяжелой степени, и даже на терминальных стадиях таковых. Пациентам с почечными нарушениями не требуется корректировка дозы, включая пациентов, проходящих гемодиализ (HD) или хронический перитонеальный диализ в амбулаторных условиях (CAPD) *[см. Способ Применения и Дозы (*[*2*](#_bookmark9)*), и Клиническая Фармакология (*[*12.3*](#_bookmark42)*)].*

## Нарушения печени

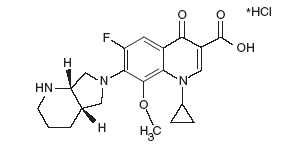
Корректировка дозы препарата при нарушениях печени легкой, средней и тяжелой степени не требуется (классы A, B или C по Чайлд-Пью). Однако в связи с нарушениями метаболизма, которые сопутствуют печеночной недостаточности и которые могут привести у увеличению интервала QT, в отношении данных пациентов АВЕЛОКС следует применять с крайней осторожностью *[см. Предосторожности и Меры Предостережения (*[*5.6*](#_bookmark22)*) и Клиническая Фармакология, (*[*12.3*](#_bookmark42)*)].*

# ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка при однократном пероральном приеме препарата объемом до 2,8 г не вызвала какие-либо серьезные побочные эффекты. В случае острой передозировки, необходимо очистить желудок и постоянно восполнять потерю жидкости. Изучайте ЭКГ, поскольку возможно удлинение интервала QT. Тщательно наблюдайте за пациентом и оказывайте поддерживающее лечение. Прием активированного угля сразу после пероральной передозировки может предотвратить чрезмерное увеличение системного воздействия моксифлоксацина. Около 3% и 9% от дозы моксифлоксацина, а также около 2% и 4,5% его глюкуронид-метаболита выводятся путем постоянного амбулаторного перитонеального диализа и гемодиализа соответственно.

# ОПИСАНИЕ

АВЕЛОКС (моксифлоксацин гидрохлорид) – синтетическое антибактериальное средство для перорального и внутривенного введения. Моксифлоксацин, фторхинолон, представленный в виде моногидрохлоридной соли 1-циклопропил-7- [(S,S) -2,8-диазабицикло [4.3.0] нон-8-ил] -6-фтор-8-метокси-1,4-дигидро-4-оксо-3- хиналинкарбоновой кислоты. Это кристаллическое вещество желтоватого или желтого цвета с молекулярной массой 437,9. Эмпирическая формула вещества - C21H24FN3O4\*HCl, его химическая структура выглядит следующим образом:



## Таблетки АВЕЛОКС

* Таблетки АВЕЛОКС представлены в виде таблеток с пленочным покрытием, содержащих моксифлоксацин гидрохлорид (эквивалентный 400 мг моксифлоксацина).
* Неактивными ингредиентами являются микрокристаллическая целлюлоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, стеарат магния, гипромеллоза, диоксид титана, полиэтиленгликоль и оксид железа.

## Инъекции АВЕЛОКС

* Инъекция АВЕЛОКС для внутривенного применения представлена в виде готовой к употреблению разовой дозы в 250 мл мягком пакете, в качестве стерильного, безконсервантного, 0,8% водного раствора моксифлоксацин-гидрохлорида (эквивалентного 400 мг моксифлоксацина) с хлоридом натрия, с уровнем рН в пределах 4,1 до 4,6. Мягкий пакет изготовлен не из натурального латекса.
* Цвет внутривенного раствора - желтый. Цвет не влияет и не указывает на стабильность препарата.
* Неактивными ингредиентами являются хлорид натрия (фармакопея США), вода для инъекций (фармакопея США), сюда могут относиться соляная кислота и/или гидроксид натрия для корректировки уровня pH.
* Инъекция АВЕЛОКС содержит примерно 34,2 мЭкв (787 мг) натрия в 250 мл.

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

## Механизм действия

АВЕЛОКС входит в фторхинолоновый класс антибактериальных средств *[см. Микробиология (*[*12.4*](#_bookmark43)*)].*

## Фармакодинамика

*Светочувствительность*

Исследование реакции кожи на ультрафиолет (УФ-А и УФ-B) и видимое излучение, проведенное на 32 здоровых добровольцах (по 8 в группе), показало, что АВЕЛОКС не проявляет фототоксичных свойств по сравнению с плацебо. Минимальная эритематозная доза (МЭД) измерялась до и после введения АВЕЛОКС (200 мг или 400 мг один раз в день), ломефлоксацина (400 мг один раз в день) или плацебо. В данном исследовании, МЭД двух доз АВЕЛОКС существенно не отличалась от плацебо, однако МЭД значительно снизилась при изучении ломефлоксацина *[см. Предостережения и меры предосторожности (*[*5.12*](#_bookmark27)*)].*

## Фармакокинетика

*Абсорбция*

Моксифлоксацин, при введении в виде пероральной таблетки, хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биологическая доступность моксифлоксацина составляет около 90 процентов. Введение препарата вместе с пищей с высоким содержанием жира (т.е. 500 калорий жира) не влияет на абсорбцию моксифлоксацина.

Потребление 1 стакана йогурта с моксифлоксацином не влияет на скорость и степень системной абсорбции (т.е. площадь под кривой зависимости «концентрация-время» (AUC).

#### Таблица 7: Средние значения (± стандартное отклонение) Cmax и AUC при пероральном введении однократной и многократных доз 400 мг моксифлоксацина

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Cmax (мг/л)** | **AUC**  **(мг•ч/л)** | **Период полувыведения (ч)** |
| Однократная пероральная доза  Здоровые люди (n = 372) | 3.1 ± 1 | 36.1 ± 9.1 | 11.5–15.6а |
| Многократная пероральная доза |  |  |  |
| Здоровые молодые мужчины/женщины (n = 15) | 4.5 ± 0.5 | 48 ± 2.7 | 12.7 ± 1.9 |
| Здоровые пожилые мужчины (n = 8) | 3.8 ± 0.3 | 51.8 ± 6.7 |  |
| Здоровые пожилые женщины (n = 8) | 4.6 ± 0.6 | 54.6 ± 6.7 |  |
| Здоровые молодые мужчины (n = 8) | 3.6 ± 0.5 | 48.2 ± 9 |  |
| Здоровые молодые женщины (n = 9) | 4.2 ± 0.5 | 49.3 ± 9.5 |  |

* + 1. Диапазон средних значений из различных исследований

#### Таблица 8: Средние значения (± стандартное отклонение) Cmax и AUC при введении однократной и многократных доз 400 мг моксифлоксацина путем 1­ часового внутривенного вливания

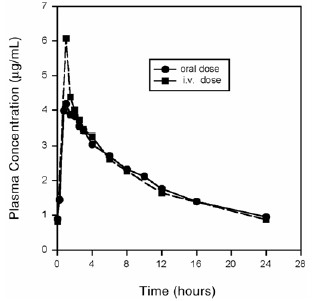
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Cmax (мг/л)** | **AUC**  **(мг•ч/л)** | **Период полувыведения (ч)** |
| Однократная внутривенная доза |  |  |  |
| Здоровые молодые мужчины/женщины (n = 56) | 3.9 ± 0.9 | 39.3 ± 8.6 | 8.2–15.4а |
| Пациенты (n = 118) |  |  |  |
| Мужчины (n = 64) | 4.4 ± 3.7 |  |  |
| Женщины (n = 54) | 4.5 ± 2 |  |  |
| < 65 лет (n = 58) | 4.6 ± 4.2 |  |  |
| ≥ 65 лет (n = 60) | 4.3 ± 1.3 |  |  |
| Многократные внутривенные дозы |  |  |  |
| Здоровые молодые мужчины (n = 8) | 4.2 ± 0.8 | 38 ± 4.7 | 14.8 ± 2.2 |
| Здоровые пожилые (n =12; 8 мужчины, 4 женщины) | 6.1 ± 1.3 | 48.2 ± 0.9 | 10.1 ± 1.6 |
| Пациентыb (n = 107) |  |  |  |
| Мужчины (n = 58) | 4.2 ± 2.6 |  |  |
| Женщины (n = 49) | 4.6 ± 1.5 |  |  |
| <65 лет (n = 52) | 4.1 ± 1.4 |  |  |
| ≥65 лет (n = 55) | 4.7 ± 2.7 |  |  |

* + 1. Диапазон средних значений из различных исследований

1. Ожидаемое значение Cmax (значение концентрации, полученное в конце вливания)

Концентрация в плазме возрастает пропорционально с повышением дозы и вплоть до самой высокой дозы (1200 мг однократная пероральная доза). Средний период (±стандартное отклонение) полувыведения из плазмы составляет 12 ± 1,3 часов; равновесная концентрация достигается после минимум трех дней приема препарата 400 мг один раз в день.

#### Значения равновесной концентрации моксифлоксацина в плазме, полученные при введении один раз в день 400 мг дозы перорально (n=10) или путем внутривенного вливания (n=12)



пероральная доза

внутривенная доза

Концентрация в плазме (мкг/мл)

Время (часы)

*Распределение*

Примерно 30-50% моксифлоксацина связывается с сывороточными белками, независимо от концентрации лекарственного средства. Объем распределения моксифлоксацина варьируется от 1,7 до 2,7 л/кг. Моксифлоксацин широко распространяется по всему телу, тканевая концентрация зачастую превышает концентрацию в плазме. Моксифлоксацин был обнаружен в слюне, в выделениях носа и бронхов, слизистых пазух, в жидкости кожных волдырей, подкожной фасции, в скелетных мышцах, брюшных тканях и жидкости после перорального или внутривенного введения 400 мг средства. Значения концентрации моксифлоксацина, измеренные после введения 400 мг дозы перорально или внутривенно в различных тканях и жидкостях приведены в таблице 7. Скорость выведения моксифлоксацина из тканей в основном соответствует скорости выведения из плазмы.

#### Таблица 9: Значения концентрации моксифлоксацина (среднее ± стандартное отклонение) в тканях и соответствующие значения концентрации в плазме после введения однократной 400 мг пероральной или внутривенной дозыa

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ткани или жидкости** | **N** | **Концентрация в плазме (мкг/мл)** | **Концентрация в ткани или жидкости (мкг/мл или мкг/г)** | **Соотношение ткани/плазма** |
| **Дыхательные пути** | | | | |
| Альвеолярные макрофаги | 5 | 3.3 ± 0.7 | 61.8 ± 27.3 | 21.2 ± 10 |
| Слизистая оболочка бронхов | 8 | 3.3 ± 0.7 | 5.5 ± 1.3 | 1.7 ± 0.3 |
| Жидкость эпителиальной выстилки бронхов | 5 | 3.3 ± 0.7 | 24.4 ± 14.7 | 8.7 ± 6.1 |
| **Пазухи** | | | | |
| Слизистая оболочка гайморовых пазух | 4 | 3.7 ± 1.1b | 7.6 ± 1.7 | 2 ± 0.3 |
| Передняя слизистая оболочка решетчатой кости | 3 | 3.7 ± 1.1b | 8.8 ± 4.3 | 2.2 ± 0.6 |
| Носовые полипы | 4 | 3.7 ± 1.1b | 9.8 ± 4.5 | 2.6 ± 0.6 |
| **Кожа, скелетно-мышечные ткани** | | | | |
| Содержимое волдыря | 5 | 3 ± 0.5c | 2.6 ± 0.9 | 0.9 ± 0.2 |
| Подкожная фасция | 6 | 2.3 ± 0.4d | 0.9 ± 0.3e | 0.4 ± 0.6 |
| Скелетные мышцы | 6 | 2.3 ± 0.4d | 0.9 ± 0.2e | 0.4 ± 0.1 |
| **Интраабдоминальная область** | | | | |
| Абдоминальные ткани | 8 | 2.9 ± 0.5 | 7.6 ± 2 | 2.7 ± 0.8 |
| Абдоминальный эксудат | 10 | 2.3 ± 0.5 | 3.5 ±1.2 | 1.6 ± 0.7 |
| Жидкость абсцесса | 6 | 2.7 ± 0.7 | 2.3 ±1.5 | 0.8 ± 0.4 |

1. Все значения концентрации моксифлоксацина измерялись спустя 3 часа после введения однократной 400 мг дозы, за исключением значений концентрации в абдоминальной ткани и экссудате, которые измерялись 2 часа после введения дозы и значений концентрации в пазухах, которые измерялись 3 часа после введения дозы через 5 дней после приема препарата.
2. N = 5
3. N = 7
4. N = 12
5. Показывает только значения концентрации препарата, не связанного с белком.

*Метаболизм*

Приблизительно 52% пероральной или внутривенной дозы моксифлоксацина метаболизируется с образованием глюкуронидного и сульфатного конъюгатов. Система цитохрома Р450 не участвует в метаболизме моксифлоксацина, и не подвергается воздействию моксифлоксацина. Сульфат конъюгат (М1) составляет приблизительно 38% от дозы, и главным образом выводится с фекалиями. Примерно 14% пероральной или внутривенной дозы преобразуется в глюкуронидный конъюгат (M2), который выводится из организма исключительно с мочой. Пиковое значение концентрации М2 в плазме составляет примерно 40% значений концентрации исходного препарата, в то время как концентрации М1в плазме, как правило, составляют менее 10% значений концентрации моксифлоксацина.

Лабораторные исследования ферментов цитохрома (CYP) P450 показывают, что моксифлоксацин не ингибирует CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP1A2.

*Выведение*

Примерно 45% пероральной или внутривенной дозы моксифлоксацина выводится из организма в неизмененном виде (~ 20% с мочой и ~ 25% с фекалиями). В общей сложности 96% ± 4% пероральной дозы выводится либо в неизменном виде, либо в виде известных метаболитов. Среднее значение (± стандартное отклонение) явного общего клиренса и почечного клиренса составляет 12 ± 2 л/ч и 2,6 ± 0,5 л/ч соответственно.

*Фармакокинетика особых групп пациентов*

Пожилые пациенты

При пероральном введении 400 мг моксифлоксацина в течение 10 дней 16 пожилым (8 мужчинам; 8 женщинам) и 17 молодым (8 мужчинам, 9 женщинам) здоровым добровольцам, не были зафиксированы изменения фармакокинетики, связанные с возрастом. У 16 здоровых добровольцев мужского пола (8 молодых, 8 пожилых), принимавших однократную 200 мг дозу моксифлоксацина, степень системного воздействия (AUC и Cmax) статистически не отличалась при сравнении молодых и пожилых мужчин, также не изменился и период полувыведения. Корректировка дозировки на основании возраста не требуется. В крупных исследованиях фазы III, значения концентрации на момент окончания вливания у пациентов пожилого возраста после внутривенного вливания 400 мг аналогичны значениям концентрации, наблюдаемым у молодых пациентов

*[см. Прием препарата особыми группами пациентов (*[*8.5*](#_bookmark38)*)].*

Пол

При пероральном введении 400 мг моксифлоксацина ежедневно в течение 10 дней 23 здоровым мужчинам (19-75 лет) и 24 здоровым женщинам (19-70 лет), средние значения AUC и Cmax составили на 8% и 16% выше соответственно, у женщин по сравнению с мужчинами. Существенные различия в фармакокинетике моксифлоксацина между мужчинами и женщинами отсутствуют, если учитывать различия в массе тела.

Также проводилось исследование с применением однократной 400 мг дозы с участием 18 молодых мужчин и женщин. Сравнение показателей фармакокинетики моксифлоксацина в данном исследовании (9 молодых женщин и 9 молодых мужчин) не выявило никаких различий в значениях AUC или Cmax по половому признаку. Корректировка дозировки в зависимости от пола не требуется.

Раса

Фармакокинетика моксифлоксацина в стационарном состоянии у мужчин японцев аналогична показателям, зафиксированным у представителей европеоидной расы, среднее значение Cmax составило 4,1 мкг/мл, в AUC24 - 47 мкг • ч/мл, период полувыведения составил 14 часов, при введении 400 мг перорально ежедневно.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические параметры моксифлоксацина существенно не меняются при легкой, средней, тяжелой или терминальной стадии почечной недостаточности. Корректировка дозировки не требуется при лечении пациентов с почечной недостаточностью, в том числе пациентов, нуждающихся в гемодиализе (ГД) или постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД).

При исследовании с применением однократной пероральной дозы 24 больных, у которых обнаружена почечная недостаточность от нормальной до серьезной стадии, средние пиковые значения концентрации (Cmax) моксифлоксацина были снижены на 21% и 28% у пациентов с умеренной (CLCR≥ 30 и ≤ 60 мл/мин) и тяжелой (CLCR <30 мл / мин) почечной недостаточностью соответственно. Среднее системное воздействие (AUC) у данных пациентов было увеличено на 13%. У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, среднее значение AUC сульфатного конъюгата (M1) увеличилось в 1,7 раз (вплоть до 2,8 раз), средние значения AUC и Cmax для глюкуронидного конъюгата (М2) увеличились в 2,8 раза (вплоть до 4,8 раз) и в 1,4 раза (вплоть до 2,5 раз) соответственно *[см. Прием препарата особыми группами пациентов (8.6)].*

Проводилось изучение фармакокинетики однократной дозы и многократных доз моксифлоксацина у пациентов с CLCR< 20 мл/мин, находящихся на гемодиализе или постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (8 ГД, 8 ПАПД). После введения однократной 400 мг пероральной дозы, AUC моксифлоксацина у пациентов ГД и ПАПД существенно не отличалось от значений AUC здоровых добровольцев. Значения Cmax моксифлоксацина снизились примерно на 45% и 33% у ГД и ПАПД пациентов соответственно по сравнению со здоровыми испытуемыми группы исторического контроля. Воздействие (AUC) сульфатного конъюгата (M1) увеличилось в 1,4- 1,5 раз у данных пациентов. Среднее значение AUC глюкуронидного конъюгата (М2) увеличилось на коэффициент 7,5, в то время как среднее значение Cmax в глюкуронидного конъюгата (М2) увеличилось на коэффициент от 2,5 до 3, по сравнению со здоровыми субъектами. Сульфатные и глюкуронидные конъюгаты моксифлоксацина микробиологически не активны, клиническое проявление повышенного воздействия данных метаболитов у пациентов с почечной недостаточностью, включая тех, которые проходят ГД и ПАПД, не изучено.

При пероральном введении 400 мг QD АВЕЛОКС в течение 7 дней пациентам, находящимся на ГД или ПАПД, среднее системное воздействие (AUCss) моксифлоксацина оказалось аналогичным показателям здоровых добровольцев. Равновесные значения Cmax были примерно на 22% ниже у пациентов ГД, но были аналогичны между пациентами ПАПД и здоровыми добровольцами. ГД и ПАПД вывели лишь небольшое количество моксифлоксацина из организма (примерно 9% при ГД и 3% при ПАПД). ГД и ПАПД также вывели примерно 4% и 2% глюкуронидного метаболита (M2) соответственно.

Печеночная недостаточность

Корректировка дозировки не рекомендуется при легкой, средней или тяжелой печеночной недостаточности (классы Чайлд-Пью А, В или С). Однако из-за нарушений метаболизма, связанных с печеночной недостаточностью, что может привести к удлинению интервала QT, АВЕЛОКС следует использовать с осторожностью при лечении данных пациентов *[см. Предостережения и меры предосторожности (*[5.6](#_bookmark22)*) и Прием препарата особыми группами пациентов (*[*8.7*](#_bookmark40)*)].*

В ходе изучения 400 мг пероральной однократной дозы с участием 6 пациентов с легкой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью класс А) и 10 пациентов с умеренной (Чайлд-Пью класс B) печеночной недостаточностью, среднее системное воздействие моксифлоксацина (AUC) составило 78% и 102%, соответственно, также исследование проводилось на 18 здоровых контрольных испытуемых и среднее пиковое значение концентрации (Cmax) составило 79% и 84% в контрольной группе.

Среднее значение AUC сульфатного конъюгата моксифлоксацина (M1) увеличилось в 3,9 раз (вплоть до 5,9 раз) и 5,7 раз (вплоть до 8 раз) в группах испытуемых с легкой и средней печеночной недостаточностью соответственно. Среднее значение Cmax М1 увеличилось примерно на 3 раза в обеих исследуемых группах (вплоть до 4,7 и 3,9 раз). Среднее значение AUC глюкуронидного конъюгата моксифлоксацина (М2) увеличилось в 1,5 раза (вплоть до 2,5 раз) в обеих группах. Среднее значение Cmax М2 увеличилось в 1,6 и 1,3 раз (вплоть до 2,7 и 2,1 раз) соответственно. Клиническая значимость повышенного воздействия сульфатного и глюкуронидного конъюгатов не изучена. В подгруппе пациентов, участвующих в клинических испытаниях, концентрации моксифлоксацина и метаболитов в плазме, установленные примерно при Tmax моксифлоксацина после введения первой внутривенной или пероральной дозы АВЕЛОКС пациентам Чайлд-Пью класса С (n = 10) были аналогичны значениям концентрации у пациентов Чайлд-Пью класса A/B (n = 5), а также аналогичны значениям, зафиксированным в ходе исследований здоровых добровольцев.

*Взаимодействие препарата*

Было изучено следующее взаимодействие препарата в организме здоровых добровольцев или пациентов.

Антациды и железо значительно снизили биологическую доступность моксифлоксацина, как это наблюдается при изучении других фторхинолонов *[см. Взаимодействие препарата (*[*7.1*](#_bookmark32)*)].*

Кальций, дигоксин, итраконазол, морфин, пробенецид, ранитидин, теофиллин, циклоспорин и варфарин не оказывают существенного влияния на фармакокинетику моксифлоксацина. Эти результаты и данные лабораторных исследований предполагают, что существует малая вероятность, что моксифлоксацин может существенно изменить метаболический клиренс препаратов, метаболизируемых ферментами CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP1A2.

Моксифлоксацин не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику атенолола, дигоксина, глибенкламида, итраконазола, оральных контрацептивов, теофиллина, циклоспорина и варфарина. Тем не менее, отмечено, что фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, усиливают антикоагулянтный эффект варфарина или его производных у группы исследуемых пациентов *[см. Взаимодействие препарата (*[*7.2*](#_bookmark33)*)].*

Антациды

При введении моксифлоксацина (однократная 400 мг доза в виде таблетки) за два часа до, одновременно или 4 часа после введения алюминий/магний-содержащего антацида (900 мг гидроксида алюминия и 600 мг гидроксида магния в виде однократной пероральной дозы) 12 здоровым добровольцам, наблюдалось 26%, 60% и 23% снижение среднего значения AUC моксифлоксацина соответственно. Моксифлоксацин следует принимать минимум за 4 часа до или 8 часов после приема антацидов, содержащих магний или алюминий, те же рекомендации относятся и к сукральфату, катионам металлов, таким как железо, поливитаминным препаратам с цинком или диданозиновым таблеткам для приготовления пероральной суспензии или педиатрического порошка для перорального раствора *[см. Способ применения и дозы (*[*2.2*](#_bookmark11)*)и Взаимодействие препарата (*[*7.1*](#_bookmark32)*)].*

Атенолол

В перекрестном исследовании с участием 24 здоровых добровольцев (12 мужчин; 12 женщин), среднее значение AUC атенолола после приема однократной 50 мг дозы атенолола с плацебо было аналогично значениям, наблюдаемым при одновременном приеме атенолола с однократной 400 мг пероральной дозой моксифлоксацина. Среднее значение Cmax однократной дозы атенолола снизилось примерно на 10% после приема одновременно с однократной дозой моксифлоксацина.

Кальций

Двенадцать здоровых добровольцев приняли одновременно моксифлоксацин (однократная 400 мг доза) и кальций (однократная 500 мг доза пищевой добавки Ca++), а затем еще две дозы кальция 12 и 24 ч после приема моксифлоксацина. Кальций не повлиял существенно на среднее значение AUC моксифлоксацина. Среднее значение Cmax немного снизилось, также продлилось время достижения максимальной концентрации в плазме при одновременном приеме моксифлоксацина с кальцием по сравнению с отдельным приемом моксифлоксацина (2,5 часа по сравнению с 0,9 часа). Данные различия не считаются клинически значимыми.

Дигоксин

Не обнаружено существенное воздействие моксифлоксацина (400 мг один раз в день в течение двух дней) на значение AUC дигоксина (0,6 мг однократная доза) в ходе исследования с участием 12 здоровых добровольцев. Среднее значение Cmax дигоксина увеличилось примерно на 50%, на стадии распределения дигоксина. Данное транзиторное повышение Cmax дигоксина не считается клинически значимым. Показатели фармакокинетики моксифлоксацина были одинаковыми при наличии или отсутствии дигоксина. Корректировка дозировки моксифлоксацина или дигоксина не требуется при одновременном приеме данных препаратов.

Глибенкламид

В организме диабетиков средние значения AUC и Cmax глибенкламида (2,5 мг один раз в день в течение двух недель до начала лечения и в течение пяти дней одновременно) составили на 12% и 21% ниже соответственно при одновременном приеме с моксифлоксацином (400 мг один раз в день в течение пяти дней) при сравнении с плацебо. Тем не менее, уровень глюкозы в крови незначительно снизился у пациентов, принимавших одновременно глибенкламид и моксифлоксацин по сравнению с пациентами, принимавшими только глибенкламид, поэтому можно полагать, что моксифлоксацин не влияет на активность глибенкламида. Данные результаты взаимодействия не считаются клинически значимыми.

Железо

При приеме таблеток моксифлоксацина одновременно с железом (100 мг сульфата железа один раз в день в течение двух дней), средние значения AUC и Cmax моксифлоксацина снизились на 39% и 59% соответственно. Моксифлоксацин следует принимать более чем за 4 часа до или 8 часов после препаратов, содержащих железо *[см. Способ применения и дозы (*[*2.2*](#_bookmark11)*) и Взаимодействие препарата (*[*7.1*](#_bookmark32)*)].*

Итраконазол

В исследовании с участием 11 здоровых добровольцев не было отмечено существенное воздействие итраконазола (200 мг один раз в день в течение 9 дней), мощного ингибитора цитохрома P4503A4, на фармакокинетику моксифлоксацина (прием однократной 400 мг дозы на 7-й день введения итраконазола). Кроме того, обнаружено, что моксифлоксацин не влияет на фармакокинетику итраконазола.

Морфин

Существенное воздействие морфина сульфата (однократная 10 мг внутримышечная доза) на среднее значение AUC и Cmax моксифлоксацина (однократная 400 мг доза) не было отмечено в ходе исследования 20 здоровых мужчин и женщин-добровольцев.

Оральные контрацептивы

Плацебо-контролируемое исследование с участием 29 здоровых испытуемых женщин показало, что моксифлоксацин, в дозировке 400 мг в день в течение 7 дней, не повлиял на гормональное подавляющее действие оральной контрацепции, при 0,15 мг левоноргестрела/0,03 мг этинилэстрадиола (при измерении сывороточного прогестерона, ФСГ, эстрадиола и ЛГ), или на фармакокинетику вводимых контрацептивных средств.

Пробенецид

Обнаружено, что пробенецид (500 мг дважды в день в течение двух дней) не меняет почечный клиренс и общий объем моксифлоксацина (однократная 400 мг доза), выведенного из организма через почки в ходе исследования 12 здоровых добровольцев.

Ранитидин

Не обнаружено существенное воздействие ранитидина (150 мг два раза в день в течение трех дней, в качестве предварительной терапии) на фармакокинетику моксифлоксацина (однократная 400 мг доза) в ходе исследования с участием 10 здоровых добровольцев.

Теофиллин

Не обнаружено существенное воздействие моксифлоксацина (200 мг каждые двенадцать часов в течение 3-х дней) на фармакокинетику теофиллина (400 мг каждые двенадцать часов в течение 3-х дней) в ходе исследования с участием 12 здоровых добровольцев. Кроме того, обнаружено, что теофиллин не воздействует на фармакокинетику моксифлоксацина. Не изучен эффект совместного введения 400 мг один раз в день моксифлоксацина с теофиллином.

Варфарин

В ходе исследования 24 здоровых добровольцев не наблюдалось существенное воздействие моксифлоксацина (400 мг один раз в день в течение восьми дней) на фармакокинетику R- и S-варфарина (однократная 25 мг доза варфарина натрия на пятый день). Также не обнаружено существенных изменений показателей протромбинового времени. Тем не менее, отмечено, что фторхинолоны, включая АВЕЛОКС, усиливают антикоагулянтный эффект варфарина или его производных у группы исследуемых пациентов. *[см. Побочные реакции (*[*6.2*](#_bookmark31)*) и Взаимодействие препарата (*[*7.2*](#_bookmark33)*)].*



## Микробиология

*Механизм действия*

Бактерицидное действие моксифлоксацина образуется при ингибировании топоизомеразы II типа (ДНК-гираза) и топоизомеразы IV типа, необходимых для репликации бактериальной ДНК, транскрипции, репарации и рекомбинации.

*Резистентность*

Механизм действия фторхинолонов, включая моксифлоксацин, отличается от механизма действия макролидов, бета-лактамов, аминогликозидов, тетрациклинов; поэтому, резистентные к данным классам препаратов микроорганизмы могут быть чувствительны к моксифлоксацину. Резистентность к фторхинолонам появляется главным образом при мутации в генах топоизомеразы II типа (ДНК-гираза) или топоизомеразы IV типа, при снижении проницаемости внешней мембраны или утечке лекарственного средства. В лабораторных условиях резистентность к моксифлоксацину развивается медленно при многоэтапных мутациях. Резистентность к моксифлоксацину возникает в лабораторных условиях при общей частоте от 1,8 х 10-9 до <1 х 10-11 для грамположительных бактерий.

*Перекрёстная резистентность*

Перекрестная резистентность наблюдалась у моксифлоксацина и других фторхинолонов в отношении грамотрицательных бактерий. Грамположительные бактерии, резистентные к другим фторхинолонам, тем не менее, могут быть чувствительны к воздействию моксифлоксацина. Перекрестная резистентность не обнаружена у моксифлоксацина и других классов антимикробных средств.

*Антибактериальная активность*

Обнаружена активность моксифлоксацина в отношении большинства культур следующих бактерий, как в лабораторных условиях, так и при клинической инфекции *[см. Показания и применение (1)].*

**Грамположительные бактерии** *Энтерококк фекальный*

*Золотистый стафилококк*

*Стрептококк ангинозный*

*Стрептококк констеллатус*

*Пневмококк* (включая мультирезистентные культуры [MDRSP] \*\*)

*Стрептококк пиогенный*

\*\*MDRSP, Мультирезистентный *Пневмококк* включает культуры, ранее известные как PRSP (пенициллинорезистентный пневмококк), являющиеся резистентными по отношению к двум или более из указанных антибиотиков: пенициллин (минимальная подавляющая концентрация) ≥2 мкг/мл), цефалоспорины 2-го поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, и триметоприм /сульфаметоксазол.

**Грамотрицательные бактерии** *Энтеробактер клоаки*

*Кишечная палочка*

*Гемофильная палочка*

*Гемофилюс параинфлюэнца Клебсиелла пневмонии*

*Моракселла катаралис*

*Протей мирабилис*

*Чумная палочка* **Анаэробные бактерии** *Бактероиды фрагилис*

*Бактерия тетайотаомикрон Клостридия перфрингенс*

Виды *пептострептококков*

**Другие микроорганизмы** *Хламидофила пневмонии Микоплазма пневмонии*

Имеются следующие лабораторные данные, однако их клиническая значимость не установлена. Как минимум 90 процентов нижеследующих бактерий демонстрируют лабораторное значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) меньше или равное пограничному значению чувствительности для моксифлоксацина в отношении культур подобного рода или группы организмов. Тем не менее, эффективность АВЕЛОКС при лечении клинических инфекций, вызванных данными бактериями, не была установлена в ходе приемлемых и хорошо контролируемых клинических испытаний.

**Грамположительные бактерии** *Стафилококк эпидермальный Стрептококки группы В*

*Группа зеленящих стрептококков*

**Грамотрицательные бактерии**

*Цитробактер фреунди*

*Клебсиелла окситока*

*Легионелла пневмофила*

**Анаэробные бактерии**

Виды *фузобактерий*

Виды *Превотелл*

*Методы определения чувствительности*

По возможности лаборатория клинической микробиологии должна представить врачебному персоналу результаты лабораторных испытаний чувствительности для антибактериальных лекарственных препаратов, используемых в больницах, в виде периодических докладов, описывающих сведения о чувствительности нозокомиальных и внебольничных патогенов. Данные отчеты должны помочь врачу выбрать антибактериальный лекарственный препарат для лечения.

*Методы разбавления*

Количественные методы используются для определения значений антибактериальной минимальной подавляющей концентрации (МПК). Данные значения МПК позволяют оценить чувствительность бактерий к антибактериальным соединениям. МПК необходимо определять с применением стандартизированной процедуры. Стандартизированные процедуры основаны на методе разбавления (бульон и/или агар).1,2,4 Значения МПК должны интерпретироваться в соответствии с критериями, указанными в таблице 10.

*Диффузионные методы*

Количественные методы, при которых необходимо измерение диаметров зоны, можно также использовать для выполнения воспроизводимых расчетов чувствительности бактерий к антибактериальным соединениям. Размер зоны позволяет оценить чувствительность бактерий к антибактериальным соединениям. Размер зоны устанавливается при помощи стандартизированного испытательного метода.2,3 В ходе данной процедуры используются бумажные диски с 5 мкг моксифлоксацина для проверки чувствительности бактерий к моксифлоксацину. Критерии интерпретации при использовании метода диффузионных дисков представлены в таблице 10.

*Методы, применяемы в отношении анаэробных бактерий*

Чувствительность анаэробных бактерий к моксифлоксацину можно установить путем применения стандартизированного испытательного метода.2,5 Полученные значения МПК следует толковать в соответствии с критериями, указанными в таблице 10.

#### Таблица 10: Критерии интерпретации испытания определения чувствительности к моксифлоксацину

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **МПК (мкг/мл)** | | | **Диаметр зоны (мм)** | | |
| **Виды** | **S** | **I** | **R** | **S** | **I** | **R** |
| *Энтеробактерии* | ≤2 | 4 | ≥8 | ≥19 | 16–18 | ≤15 |
| *Энтерококк фекальный* | ≤1 | 2 | ≥4 | ≥18 | 15–17 | ≤14 |
| *Золотистый стафилококк* | ≤0.5 | 1 | ≥2 | ≥24 | 21–23 | ≤20 |
| *Гемофильная палочка* | ≤1 | a | a | ≥18 | a | a |
| *Гемофилюс параинфлюэнца* | ≤1 | a | a | ≥18 | a | a |
| *Пневмококк* | ≤1 | 2 | ≥4 | ≥18 | 15–17 | ≤14 |
| *Виды стрептококков* | ≤1 | 2 | ≥4 | ≥18 | 15–17 | ≤14 |
| *Анаэробные бактерии* | ≤2 | 4 | ≥8 | - | - | - |
| *Чумная палочка* | ≤0.25 | a | a | - | - | - |

S= чувствительные, I= промежуточная резистентность и R= резистентные.

a) Отсутствие на данный момент сведений по культурам, устойчивым к моксифлоксацину, исключает какие-либо другие результаты кроме «чувствительные». Результаты сбора культур (МПК или диаметр зоны), попадающие под другие категории (кроме «чувствительные»), должны быть переданы соответствующую лабораторию для проведения дополнительных испытаний.

Критерий «чувствительные» означает, что антибактериальный препарат, вероятно, подавляет рост патогенных микроорганизмов, при условии, что в очаге инфекции он достиг концентрации, необходимой для подавления роста патогенных микроорганизмов. Критерий «промежуточная резистентность» означает, что результат считается двойственным, и если микроорганизм проявляет неполную чувствительность к альтернативным, клинически подходящим препаратам, следует повторить испытание. Данная категория предполагает возможную клиническую применимость к тем участкам тела, в которых препарат физиологически накапливается или в тех случаях, когда можно применить высокую дозу лекарственного препарата. В данной категории также предусмотрена буферная зона, не позволяющая небольшим, неконтролируемым техническим факторам, стать причиной больших расхождений в интерпретации. Критерий «резистентные» означает, что антибактериальный препарат вряд ли замедлит рост патогенных микроорганизмов, если препарат достигнет необходимой концентраций в очаге инфекции; в таких случаях нужно подобрать другое лечение.

*Контроль качества*

При проведении стандартизированных испытательных процедур на определение чувствительности, требуется лабораторный контроль для мониторинга и обеспечения достоверности и точности в отношении материалов и реагентов, используемых при анализе, и методов лиц, проводящих испытание.1,2,3,4,5 Стандартный порошок моксифлоксацина должен иметь нижеследующий диапазон значений МПК, указанных в таблице 11. При использовании диффузионного метода с применением диска с 5 мкг моксифлоксацина, необходимо соблюдать критерии, указанные в таблице 11.

#### Таблица 11: Приемлемый диапазон значений контроля качества для моксифлоксацина

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Штаммы** | **Диапазон МПК**  **(мкг/мл)** | **Диаметр зоны**  **(мм)** |
| *Энтерококк фекальный* ATCC 29212 | 0.06–0.5 | - |
| *Кишечная палочка* ATCC 25922 | 0.008–0.06 | 28–35 |
| *Гемофильная палочка* ATCC 49247 | 0.008–0.03 | 31–39 |
| *Золотистый стафилококк* ATCC 29213 | 0.015–0.12 | - |
| *Золотистый стафилококк* ATCC 25923 | - | 28–35 |
| *Пневмококк* ATCC 49619 | 0.06–0.25 | 25–31 |
| *Бактероиды фрагилис* ATCC 25285 | 0.125–0.5 | - |
| *Бактерия тетайотаомикрон* ATCC 29741 | 1–4 | - |
| *Эубактерия лентум* ATCC 43055 | 0.125–0.5 | - |

1. **НЕКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**
   1. **Онкогенез, мутагенез, снижение фертильности**

Долгосрочные исследования на животных для определения онкогенных свойств моксифлоксацина не проводились. Моксифлоксацин не проявил мутагенных свойств в отношении 4 бактериальных штаммов (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537), используемых в реверсивном тесте Эймса с применением сальмонелл. Как и в случае с другими фторхинолонами, положительная реакция, наблюдаемая при исследовании моксифлоксацина в штамме ТА 102,с применением того же теста, может быть связана с ингибированием ДНК-гиразы. Моксифлоксацин не проявил мутагенных свойств в ходе теста генной мутации клеток млекопитающих СНО (яичник китайского хомячка)/ГГФТ. Двойственный результат был получен в ходе того же теста с применением клеток v79. Моксифлоксацин проявил кластогенные свойства в тесте хромосомной аберрации v79, но он не вызвал незапланированный синтез ДНК в культивируемых гепатоцитах крыс. Признаки генотоксичности не выявлены в ходе микроядерного теста или теста определения частоты доминантных леталей, проводимых в естественных условиях на мышах.

Моксифлоксацин не оказал воздействия на фертильность самцов и самок крыс при введении пероральных доз 500 мг/кг/сут (примерно в 12 раз превышает максимальную рекомендуемую дозу для человека, исходя из площади поверхности тела), или при введении внутривенных доз до 45 мг/кг/сут (примерно равняется максимальной рекомендуемой дозе человека, исходя из площади поверхности тела). При введении 500 мг/кг перорально наблюдалось незначительное воздействие на морфологию сперматозоидов (разделение головы и хвоста) самцов крыс и на эстральный цикл самок крыс.

## Токсикология и/или фармакология животных

Обнаружено, что фторхинолоны вызывают артропатию у неполовозрелых животных. В исследованиях, проводимых на неполовозрелых собаках, пероральные дозы моксифлоксацина 30 мг/кг/сут или больше (примерно в 1,5 раза больше максимальной рекомендуемой дозы человека, основываясь на системном воздействии), вводимые в течение 28 дней, привели к возникновению артропатии. Признаки артропатии не выявлены у взрослых обезьян и крыс при введении пероральных доз до 135 и 500 мг/кг/сут соответственно.

Моксифлоксацин при пероральной дозе 300 мг/кг не вызывает повышение острой токсичности или вероятность токсичности ЦНС (например, судороги) у мышей при использовании в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), такими как диклофенак, ибупрофен или фенбуфен. Обнаружено, что действие некоторых фторхинолонов вызывает судороги, которое обостряется при сопутствующем применении НПВС.

Воздействие моксифлоксацина, вызывающее удлинение интервала QT, было обнаружено в исследованиях собак, при концентрации в плазме крови примерно в пять раз превышающей терапевтический уровень человека. Комбинированное вливание соталола, антиаритмического препарата класса III, с моксифлоксацином, повысило степень удлинения интервала QT у собак, степень удлинения, вызванная той же дозой (30 мг/кг) моксифлоксацина, введенного самостоятельно. Электрофизиологические лабораторные исследования предложили ингибирование быстрого активирующего компонента замедленного выпрямляющего калиевого тока (IKr) в качестве основного механизма.

Не были отмечены признаки локальной непереносимости у собак при введении моксифлоксацина внутривенно. После внутриартериальной инъекции были изучены воспалительные изменения, затрагивающие периартериальные мягкие ткани, в результате сделан вывод, что не следует делать внутриартериальное введение АВЕЛОКС .

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Острый бактериальный синусит

В ходе контролируемого двойного слепого исследования, проводимого в США, таблетки АВЕЛОКС (400 мг один раз в день в течение десяти дней), сравнивали с цефуроксим аксетилом (250 мг два раза в день в течение десяти дней) при лечении острого бактериального синусита. В исследовании приняли участие 457 пациентов, подходящих для проведения анализа эффективности. Клинический успех (излечение плюс поправка) при проведении постлечебного изучения визитов для оценки излечения, наносимых в период 7 - 21 день, составил 90% для АВЕЛОКС и 89% для цефуроксима.

Также проводилось дополнительное несравнительное исследование для сбора бактериологических данных и оценки микробиологической эрадикации у взрослых пациентов, прошедших курс лечения АВЕЛОКС в дозировке 400 мг один раз в день в течение семи дней. В данном исследовании все пациенты (n = 336) прошли процедуру антральной пункции. Показатели клинического успеха и эрадикация/предполагаемой эрадикации в период 21 - 37 дней контрольного наблюдения составили 97% (29 из 30) для *пневмококков*, 83% (15 из 18) для м*оракселла катаралис* и 80% (24 из 30) для гемофильной палочки.

## Бактериальное обострение хронического бронхита

Оценка таблеток АВЕЛОКС (400 мг один раз в день в течение пяти дней) при лечении острого бактериального обострения хронического бронхита проводилась в ходе рандомизированного, двойного слепого контролируемого клинического исследования, проведенном в США. В данном исследовании с участием 629 пациентов сравнивались АВЕЛОКС с кларитромицином (500 мг два раза в день в течение 10 дней). Клинический успех оценивался в период 7-17 дней после лечения. Клинический успех АВЕЛОКС составил 89% (222/250) по сравнению с 89% показателем (224/251) кларитромицина.

#### Таблица 12: Показатели клинического успеха при контрольном наблюдении клинически исследованных пациентов с разбивкой по видам патогенных микроорганизмов (Острое бактериальное обострение хронического бронхита)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Патогенный микроорганизм** | **АВЕЛОКС** | **Кларитромицин** |
| *Пневмококк* | 16/16 (100%) | 20/23 (87%) |
| *Гемофильная палочка* | 33/37 (89%) | 36/41 (88%) |
| *Гемофилюс параинфлюэнца* | 16/16 (100%) | 14/14 (100%) |
| *Моракселла катаралис* | 29/34 (85%) | 24/24 (100%) |
| *Золотистый стафилококк* | 15/16 (94%) | 6/8 (75%) |
| *Клебсиелла пневмонии* | 18/20 (90%) | 10/11 (91%) |

Показатели микробиологической эрадикации (эрадикация плюс предполагаемая эрадикация) у пациентов, принимавших АВЕЛОКС, выглядят следующим образом: *пневмококк* - 100%, *гемофильная палочка* - 89%, *гемофилюс параинфлюэнца* -100%, *моракселла катаралис* 85%, *золотистый стафилококк* - 94%, и *клебсиелла пневмонии* 85%.

## Домашняя пневмония

В США проводилось рандомизированное, двойное слепое, контролируемое клиническое исследование для сравнения эффективности таблеток АВЕЛОКС (400 мг один раз в день) с эффективностью высоких доз кларитромицина (500 мг два раза в день) при лечении пациентов с клинически и рентгенологически документально подтверждённой внебольничной пневмонией. В исследовании приняли участие 474 пациента (382 из которых были признаны подходящими для анализа эффективности, проводимого в период 14-35 дней контрольного наблюдения). Клинический успех клинически исследованных пациентов составил 95% (184/194) для АВЕЛОКС и 95% (178/188) для высокой дозы кларитромицина.

В Канаде и США проводилось рандомизированное, двойное слепое, контролируемое исследование для сравнения эффективности последовательного внутривенного/перорального введения АВЕЛОКС в дозировке 400 мг один раз в день в течение 7-14 дней с эффективностью внутривенного/перорального применения фторхинолонов (тровафлоксацин или левофлоксацин) при лечении пациентов с клинически и рентгенологически документально подтверждённой внебольничной пневмонией. В исследовании приняли участие 516 пациентов, 362 из которых были признаны подходящими для анализа эффективности, проводимого в период с 7 по 30 день после завершения терапии. Показатели клинического успеха составили 86% (157/182) для АВЕЛОКС и 89% (161/180) при лечении сравниваемыми фторхинолонами.

В открытом исследовании, проводимом за пределами США, приняли участие 628 пациентов, в ходе исследования АВЕЛОКС сравнивался с последовательным внутривенным/пероральным введением амоксициллина/клавуланата (1,2 г внутривенно каждые 8 часов/625 мг перорально каждые 8 часов) с или без внутривенного/перорального введения высокой дозы кларитромицина (500 мг два раза в день). Внутривенные рецептуры препаратов сравнения не одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA). Показатель клинического успеха в период 5-7 дней лечения при помощи АВЕЛОКС составил 93% (241/258), превзойдя показатели амоксициллина/клавуланата ± кларитромицин (85%, 239/280) [95% различие значений доверительного интервала при сравнении показателей успеха моксифлоксацина и препарата сравнения (2,9%, 13,2%)]. Показатель клинического успеха АВЕЛОКС в период 21-28 дней постлечебного наблюдения составил 84% (216/258), что еще раз доказало превосходство над препаратами сравнения (74%, 208/280) [95% различие значений доверительного интервала при сравнении показателей успеха моксифлоксацина и препарата сравнения (2,6%, 16,3%)].

В таблице 13 представлены показатели клинического успеха с разбивкой по видам патогенных микроорганизмов в исследованиях внебольничной пневмонии.

#### Таблица 13: Показатели клинического успеха с разбивкой по видам патогенных микроорганизмов (Объединенные данные исследований внебольничной пневмонии)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Патогенный микроорганизм** | **АВЕЛОКС** | |
| *Пневмококк* | 80/85 | (94%) |
| *Золотистый стафилококк* | 17/20 | (85%) |
| *Клебсиелла пневмонии* | 11/12 | (92%) |
| *Гемофильная палочка* | 56/61 | (92%) |
| *Хламидофила пневмонии* | 119/128 | (93%) |
| *Микоплазма пневмонии* | 73/76 | (96%) |
| *Моракселла катаралис* | 11/12 | (92%) |

*Внебольничная пневмония, вызванная мультирезистентным пневмококком (MDRSP)\**

АВЕЛОКС проявил эффективность при лечении внебольничной пневмонии (ВБП), вызванной культурами мультирезистентного пневмококка MDRSP \*. Из 37 пациентов с обнаруженными MDRSP культурами, прошедших микробиологический анализ, 35 пациентов (95%) достигли клинического и бактериологического успеха после лечения. Показатели клинического и бактериологического успеха, основанные на количестве пациентов, получавших лечение, приведены в таблице 14.

\*MDRSP, Мультирезистентный *Пневмококк* включает культуры, ранее известные как PRSP (пенициллинорезистентный пневмококк), являющиеся резистентными по отношению к двум или более из указанных антибиотиков: пенициллин (минимальная подавляющая концентрация) ≥2 мкг/мл), цефалоспорины 2-го поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, и триметоприм /сульфаметоксазол.

**Таблица 14: Показатели клинического и бактериологического успеха пациентов с MDRSP внебольничной пневмонией, прошедших лечение АВЕЛОКС (контингент пациентов: подходящие для оценки эффективности)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Изучение чувствительности** | **Клинический успех** | | **Бактериологический успех** | |
|  | n/Na | % | n/Na | % |
| Резистентный к пенициллину | 21/21 | 100%c | 21/21 | 100%c |
| Резистентный к цефалоспорину 2-го поколения | 25/26 | 96%c | 25/26 | 96%c |
| Резистентный к макролидуd  t | 22/23 | 96% | 22/23 | 96% |
| Резистентный к триметоприму/сульфаметоксазолу | 28/30 | 93% | 28/30 | 93% |
| Резистентный к тетрациклину | 17/18 | 94% | 17/18 | 94% |

* + 1. n = количество успешно вылеченных пациентов; N = количество пациентов с MDRSP (из общего количества 37 пациентов)
    2. n = количество успешно вылеченных пациентов (предполагаемая эрадикация или эрадикация); N = количество пациентов с MDRSP (из общего количества 37 пациентов)
    3. У одного пациента был респираторный штамм, резистентный к пенициллину и цефуроксиму, однако у него так же обнаружен штамм в крови, обладающий промежуточной резистентностью к пенициллину и цефуроксиму. На основании обнаруженного респираторного штамма пациент включен в базу данных.
    4. Азитромицин, кларитромицин и эритромицин являются протестированными антибактериальными препаратами группы макролидов.

Не все культуры резистентны по отношению ко всем классам антибактериальных препаратов. Показатели успеха и эрадикации представлены в таблице 15.

**Таблица 15: Показатели клинического успеха и микробиологической эрадикации в отношении резистентного *пневмококка***

#### (внебольничная пневмония)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Пневмококк* с MDRSP** | **Клинический успех** | **Показатели бактериологической эрадикации** |
| Резистентный к 2 антибактериальным препаратам | 12/13 (92.3 %) | 12/13 (92.3 %) |
| Резистентный к 3 антибактериальным препаратам | 10/11 (90.9 %)a | 10/11 (90.9 %)a |
| Резистентный к 4 антибактериальным препаратам | 6/6 (100%) | 6/6 (100%) |
| Резистентный к 5 антибактериальным препаратам | 7/7 (100%)a | 7/7 (100%)a |
| Бактериемия с MDRSP | 9/9 (100%) | 9/9 (100%) |

a) У одного пациента обнаружен респираторный штамм, резистентный к 5 антибактериальным препаратам и штамм в крови, резистентный к 3 антибактериальным препаратам. Данные пациента включены в категорию патогенов, резистентных к 5 антибактериальным препаратам.

## Кожные инфекции без осложнений

В ходе рандомизированного, двойного слепого, контролируемого клинического исследования, проведенного в США, сравнили эффективность АВЕЛОКС в дозировке 400 мг один раз в день в течение семи дней с эффективностью цефалексина HCl в дозировке 500 мг три раза в день в течение семи дней. Процент пациентов, прошедших лечение, при неосложненном абсцессе составил 30%, фурункулах - 8 %, целлюлите - 16%, импетиго - 20%, и других кожных инфекциях - 26%. Дополнительные процедуры (надрез и дренаж или санация) проводились у 17% пациентов, принимавших АВЕЛОКС, и у 14% пациентов, принимавших препараты сравнения. Показатели клинического успеха у обследованных пациентов составили 89% (108/122) для АВЕЛОКС и 91% (110/121) для цефалексина HCl.

## Кожные инфекции с осложнениями

В целях изучения осложненных инфекций кожи и подкожной клетчатки проведены два рандомизированных, активных контролируемых испытания. Двойное слепое исследование проводилось в основном в Северной Америке для сравнения эффективности последовательного внутривенного/перорального введения АВЕЛОКС в дозировке 400 мг один раз в день в течение 7-14 дней с эффективностью внутривенного/перорального контроля при помощи бета-лактамных/бета-лактамазных ингибиторов при лечении больных с осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки. В данном исследовании участвовали 617 пациентов, 335 из которых соответствовали требованиям для проведения анализа эффективности. Во втором международном открытом исследовании сравнивали АВЕЛОКС в дозировке 400 мг один раз в день в течение 7-21 дней с последовательным внутривенным/пероральным приемом бета-лактамных/бета-лактамазных ингибиторов при лечении больных с осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки. В данном исследовании учувствовали 804 пациента, 632 из которых соответствовали требованиям для проведения анализа эффективности. В данных исследованиях хирургический разрез и дренаж, или санация проводились в отношении 55% пациентов, принимавших АВЕЛОКС и 53% пациентов, принимавших препарат сравнения, данные процедуры являлись неотъемлемой частью лечения при подобных показаниях. Показатели успеха варьируются в зависимости от типа диагноза в пределах от 61% у больных с инфицированными язвами до 90% у больных с осложненным рожистым воспалением. Данные показатели были аналогичны показателям препаратов сравнения. Общие показатели успеха у исследуемых пациентов и клинический успех с разбивкой по патогенным микроорганизмам, приведены в таблицах 16 и 17.

#### Таблица 16: Общие показатели клинического успеха у пациентов с осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Исследование** | **АВЕЛОКС**  **n/N (%)** | **Препарат сравнения n/N (%)** | **95% Доверительный интервал** a |
| Северная Америка | 125/162 (77.2%) | 141/173 (81.5%) | (-14.4%, 2%) |
| Международное | 254/315 (80.6%) | 268/317 (84.5%) | (-9.4%, 2.2%) |

* + 1. различия показателей успеха между моксифлоксацином и препаратом сравнения (моксифлоксацин – препарат сравнения)

#### Таблица 17: Показатели клинического успеха с разбивкой по видам патогенных микроорганизмов у пациентов с осложненными инфекциями кожи и подкожной клетчатки

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Патогенные микроорганизмы** | **АВЕЛОКС**  **n/ N (%)** | **Препарат сравнения**  **n/N (%)** |
| *Золотистый стафилококк (культуры, чувствительные к метициллину)*a | 106/129 (82.2%) | 120/137 (87.6%) |
| *Кишечная палочка* | 31/38 (81.6 %) | 28/33 (84.8 %) |
| *Клебсиелла пневмонии* | 11/12 (91.7 % ) | 7/10 (70%) |
| *Энтеробактер клоаки* | 9/11 (81.8%) | 4/7 (57.1%) |

a) чувствительность к метициллину была обнаружена только в Северо-Американском исследовании

## Внутрибрюшные инфекции с осложнениями

Для изучения осложненных внутрибрюшных инфекций проведено два рандомизированных, активных контролируемых исследования. Двойное слепое исследование проводилось в основном в Северной Америке для сравнения эффективности последовательного внутривенного/перорального введения АВЕЛОКС в дозировке 400 мг один раз в день в течение 5-14 дней с эффективностью внутривенного введения пиперациллина/тазобактама с последующим пероральным приемом амоксициллина/клавулановой кислоты при лечении пациентов с осложненными внутрибрюшными инфекциями, включая перитонит, абсцессы, аппендицит с перфорацией и перфорацию кишечника. В данном исследовании участвовали 681 пациентов, 379 из которых были признаны подходящими для проведения клинической оценки. Во втором международном открытом исследовании сравнивали АВЕЛОКС в дозировке 400 мг один раз в день в течение 5-14 дней с внутривенным введением цефтриаксона и внутривенным введением метронидазола с последующим пероральным приемом амоксициллина/ клавулановой кислоты при лечении больных с осложненными внутрибрюшными инфекциями. В данном исследовании участвовали 595 пациентов, 511 из которых были признаны подходящими для проведения клинической оценки. Группа исследуемых состояла из пациентов с хирургически подтвержденной осложненной инфекцией, по крайней мере, курс лечения составил минимум 5 дней, пациенты также прошли контрольное наблюдение в течение 25-50 дней в ходе оценки излечения. Общие показатели клинического успеха у клинически исследованных пациентов приведены в таблице 18

#### Таблица 18: Показатели клинического успеха у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Исследование** | **АВЕЛОКС**  **n/ N (%)** | **Препарат сравнения n/N (%)** | **95% Доверительный интервалa** |
| Северная Америка (общие показатели) | 146/183 (79.8%) | 153/196 (78.1%) | (-7.4%, 9.3%) |
| Абсцесс | 40/57 (70.2%) | 49/63 (77.8% b  ) | NAc |
| Без абсцесса | 106/126 (84.1%) | 104/133 (78.2%) | NA |
| Международные показатели (общие) | 199/246 (80.9%) | 218/265 (82.3%) | (-8.9%, 4.2%) |
| Абсцесс | 73/93 (78.5%) | 86/99 (86.9%) | NA |
| Без абсцесса | 126/153 (82.4%) | 132/166 (79.5%) | NA |

* + 1. различия показателей успеха между АВЕЛОКС и препаратом сравнения (АВЕЛОКС – препарат сравнения)
    2. За исключением 2-х пациентов, которым потребовалась дополнительная операция в течение первых 48 часов.
    3. NA – не применимо

## Чума

Исследования эффективности АВЕЛОКС не могут проводиться на людях с легочной чумой по этическим соображениям и с точки зрения выполнимости. Поэтому одобрение на применение препарата при данных показаниях основывается на исследовании эффективности, проведенном на животных и вспомогательных фармакокинетических данных взрослых людей и животных.

Рандомизированное, слепое исследование с проверкой результата в группе плацебо проводилось для изучения легочной чумы животной модели африканской зелёной мартышки (АЗМ). Двадцать АЗМ (10 самцов и 10 самок) подвергались воздействию ингаляционной средней (± стандартное отклонение) дозы 100 ± 50 LD50 (диапазон от 92 до 127 LD50) аэрозоля *чумной палочки* (штамм CO92). Минимальная подавляющая концентрация (МПК) моксифлоксацина в отношении штамма *чумной палочки*, используемого в данном исследовании, составила 0,06 мкг/мл. Появление устойчивой лихорадки в течение, минимум, 4 часов рассматривалось в качестве сигнала для инициирования 10-дневного лечения при помощи гуманизированного режима моксифлоксацина или плацебо. У всех исследуемых животных наблюдались лихорадка и бактериемия, вызванные *чумной палочкой* до начала лечения в ходе исследования. Десять из 10 (100%) животных, получавших плацебо, умерли от болезни в промежуток от 83 до 139 ч (в среднем 115 ± 19 часов) после лечения. Десять из 10 (100%) животных, получавших моксифлоксацин, выжили в течение 30-дневного периода после завершения лечения в ходе исследования. По сравнению с группой плацебо, смертность в группе животных, принимавших моксифлоксацин, была значительно ниже (разница в выживаемости: 100% с двусторонним 95% точным доверительным интервалом [66,3%, 100%], р-значение <0,0001).

Среднее значение концентрации моксифлоксацина в плазме, обозначающее статистически значимое улучшение показателей выживаемости по сравнению с плацебо в АЗМ модели легочной чумы, было достигнуто или превышено в организме взрослых людей, получающих препарат по рекомендуемой пероральной и внутривенной схеме дозирования. Среднее пиковое значение (± стандартное отклонение) концентрации в плазме (Cmax) и общее содержание вещества в плазме, определяемые по площади под кривой зависимости "концентрация-время" (AUC) в организме взрослых, получающих внутривенную 400 мг дозу, составили 3,9 ± 0,9 мкг/мл и 39,3 ± 8,6 мкг • ч/мл соответственно [*см. Клиническая фармакология* *(12,3)*]. Среднее пиковое значение (±стандартное отклонение) концентрации в плазме и AUC0-24 у АЗМ после однодневного применения гуманизированного режима дозирования, имитирующего человеческую AUC0-24 при введении 400 мг дозы, составило 4,4 ± 1,5 мкг/мл и 22 ± 8,0 мкг • ч/мл соответственно.

# ССЫЛКИ

1. Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI), *Методы разбавления. Испытания на определение чувствительности к антибактериальным препаратам в отношении бактерий, которые размножаются в аэробной среде. Утвержденный стандарт – Десятое издание.* ДокументCLSI M7-A10 [2015], CLSI, 950 Уэст Уолли Роуд., Офис 2500, Уэйн, Пенсильвания 19087, США.
2. Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI). *Показатели эффективности для испытания на определение чувствительности к антибактериальным препаратам; Двадцать шестое информационное дополнение*, Документ CLSI M100-S26 [2016], Институт клинических и лабораторных стандартов, 950 Уэст Уолли Роуд, Офис 2500, Уэйн, Пенсильвания 19087, США.
3. Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI). *Показатели эффективности для дискового диффузионного испытания для определения чувствительности к антибактериальным препаратам; Утвержденный стандарт – Двенадцатое издание.* ДокументCLSI M02-A12 [2015], Институт клинических и лабораторных стандартов, 950 Уэст Уолли Роуд, Офис 2500, Уэйн, Пенсильвания 19087, США.
4. Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI). *Методы дискового диффузионного испытания для определения чувствительности для редко изолируемых или прихотливых бактерий: Утвержденное руководство—Третье издание.* ДокументCLSI M45­ A3 [2016], Институт клинических и лабораторных стандартов, 950 Уэст Уолли Роуд, Офис 2500, Уэйн, Пенсильвания 19087, США.
5. Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI). *Методы* *испытания* *на определение чувствительности к антибактериальным препаратам в отношении анаэробных бактерий; Утвержденный стандарт – Восьмое издание*. Документ CLSI M11-A8 [2012]. Институт клинических и лабораторных стандартов, 950 Уэст Уолли Роуд, Офис 2500, Уэйн, Пенсильвания 19087, США.

# ФОРМА ВЫПУСКА /ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

## Таблетки АВЕЛОКС

Таблетки АВЕЛОКС (моксифлоксацин гидрохлорид) представлены в виде продолговатых, матовых красных таблеток, покрытых оболочкой, содержащих моксифлоксацин гидрохлорид, эквивалентный 400 мг моксифлоксацина

Таблетки имеют код в виде слова “BAYER” на одной стороне и “M400” на обратной.

#### Упаковка Национальный код лекарственных средств

Бутыли по 30: 0085-1733-01

Порционная упаковка по 50: 0085-1733-02

ABC упаковка по 5: 0085-1733-03

Хранить при температуре 25°C (77°F); допустимо отклонение в пределах 15–30°C (59–86°F) *[см. Фармакопея США. Контролируемая комнатная температура]*. Не допускать повышенной влажности.

## Инъекции АВЕЛОКС – Пакеты с предварительной смесью

Инъекция АВЕЛОКС (моксифлоксацин гидрохлорид) представлена в виде готовой однократной 250 мл дозы в мягких пакетах, содержащих моксифлоксацин гидрохлорид (эквивалентный 400 мг моксифлоксацина) в 0,8% водном растворе хлорида натрия. Неиспользованную часть необходимо выбросить.

#### Упаковка Национальный код лекарственных средств

250 мл мягкая тара 0085-1737-01

Хранить при температуре 25°C (77°F); допустимо отклонение в пределах 15–30°C (59–86°F) *[см. Фармакопея США. Контролируемая комнатная температура]*.

*Не хранить в холодильнике* – *препарат выделяет осадок при охлаждении.*

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Пациенту рекомендуется ознакомиться с информацией о лекарственном препарате для пациента, утвержденной FDA (информация о лекарственном средстве для пациента).

## Серьёзные неблагоприятные реакции

Пациентам рекомендуется прекратить прием АВЕЛОКС, если у них наблюдаются неблагоприятные реакции и обратиться к своему лечащему врачу за консультацией для завершения полного курса лечения с применением другого антибактериального препарата.

Необходимо сообщить пациентам о нижеследующих серьезных неблагоприятных реакциях, вызванных применением АВЕЛОКС или других фторхинолонов:

* **Возможность одновременного появления недееспособности и потенциально необратимых серьезных неблагоприятных реакций**: Необходимо сообщить пациентам, что недееспособность и потенциально необратимые серьезные неблагоприятные реакции, в том числе тендинит и разрыв сухожилий, периферическая нейропатия, а также воздействие на центральную нервную систему, могут быть вызваны применением АВЕЛОКС и проявиться одновременно у одного пациента. Пациентам следует немедленно прекратить прием АВЕЛОКС, если у них наблюдаются неблагоприятные реакции и обратиться к своему лечащему врачу.
* **Тендинит и разрыв сухожилий:** Дайте указание пациентам, что они должны обратиться к своему лечащему врачу, если они испытывают боль, у них наблюдаются отек или воспаление сухожилий, слабость или неспособность двигать каким-либо суставом; необходимо отдохнуть и воздержаться от физических упражнений; и прекратить лечение при помощи АВЕЛОКС. Симптомы могут быть необратимыми. Риск возникновения серьезного заболевания сухожилий, вызванного фторхинолонами, выше у пациентов пожилого возраста, которым, как правило, более 60 лет, у пациентов, принимающих кортикостероидные препараты, и у пациентов с пересаженными почками, сердцем или легкими.
* **Периферическая нейропатия**: Сообщите пациентам, что применение АВЕЛОКС может вызвать появление периферической нейропатии, симптомы могут возникнуть вскоре после начала лечения и могут стать необратимыми. Если появились такие симптомы периферической нейропатии как боль, жжение, покалывание, онемение и/или слабость, следует немедленно прекратить прием АВЕЛОКС и связаться со своим врачом.
* **Воздействие на центральную нервную систему** (например, судороги, головокружение, дурнота, повышенное внутричерепное давление): Необходимо сообщить пациентам, что были зафиксированы случаи появления судорог у пациентов, принимавших фторхинолоны, включая АВЕЛОКС. Рекомендуйте пациентам, прежде чем принять данный препарат, сообщить своему врачу о наличии у них случаев появления судорог. Скажите пациентам, что они должны знать свою реакцию на АВЕЛОКС, прежде чем сядут за руль или будут управлять техникой или заниматься другими видами деятельности, требующими умственной бдительности и координации. Пациенты должны сообщить врачу, если появляются постоянные головные боли с или без затуманенного зрения.
* **Обострение тяжелой миастении**: Дайте указание пациентам, что они должны сообщить своему врачу о любых случаях возникновения тяжелой миастении. Также они должны уведомить врача, если у них появляются какие-либо симптомы мышечной слабости, в том числе затруднение дыхания.
* **Аллергические реакции**: Пациенты должны знать, что АВЕЛОКС может вызвать аллергические реакции, даже после однократного приема препарата, также им следует отказаться от приема при первых признаках кожной сыпи, крапивницы или других кожных реакций, сюда же относятся быстрое сердцебиение, затруднение при глотании или дыхании, любой отек, указывающий на отек Квинке (например, отек губ, языка, лица, стеснение в горле, охриплость) или другие симптомы аллергической реакции.
* **Гепатотоксичность**: Пациенты должны знать, что у принимавших АВЕЛОКС наблюдалась тяжелая гепатотоксичность (в том числе острый гепатит и летальные случаи). Пациентам следует уведомить своего врача, если они испытывают какие-либо признаки или симптомы поражения печени, включая потерю аппетита, тошноту, рвоту, лихорадку, слабость, усталость, боль в правом верхнем квадранте зуд, пожелтение кожи и глаз, светлые испражнения или темный цвет мочи.
* **Диарея**: Диарея является обычной проблемой, вызванной приемом антибиотиков, которая обычно исчезает с окончанием приема антибиотиков. Иногда после начала лечения антибиотиками, у пациентов может быть водянистый и кровавый стул (с или без желудочных спазмов и лихорадки) даже спустя два или более месяцев после принятия последней дозы антибиотиков. Если подобное происходит, пациенты должны обратиться к своему врачу как можно скорее.
* **Удлинение интервала QT**: Пациенты должны сообщить своему врачу о появления у них или в семье случаев удлинения интервала QT или проаритмогенных эффектов, таких как гипокалиемии, брадикардии, или недавней ишемии миокарда; а также, если они принимают какие-либо противоаритмические вещества класса IA (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол) антиаритмические агенты. Информируйте пациентов, что они должны уведомить своего врача о любых симптомах удлинения интервала QT, включая пролонгированное сердцебиение или потерю сознания.
* С**веточувствительность/фототоксичность**: Пациенты должны знать, что у принимавших фторхинолоны, наблюдались светочувствительность/фототоксичность. Рекомендуйте пациентам свести к минимуму или избегать воздействия естественного или искусственного солнечного света (солярии или лечение при помощи УФ-А/B) при лечении хинолонами. Если пациентам необходимо находиться на открытом воздухе при лечении хинолонами, им следует носить свободную одежду, защищающую кожу от воздействия солнца и обсудить другие меры защиты от солнца со своим врачом. В случае возникновения реакции, похожей на солнечные ожоги или кожной сыпи, пациентам необходимо обратиться к своему врачу.
* **Нарушения, связанные с уровнем глюкозы в крови:** Сообщите пациентам, что если они болеют диабетом и проходят лечение с применением инсулина или перорального гипогликемического средства и у них наблюдается гипогликемическая реакция, они должны прекратить прием АВЕЛОКС и обратиться к врачу.

#### Резистентность к антибактериальным средствам

Пациентам необходимо знать, что антибактериальные препараты, включая АВЕЛОКС, следует использовать только для лечения бактериальных инфекций. Они не лечат вирусные инфекции (например, простуду). Если АВЕЛОКС назначают для лечения бактериальной инфекции, пациентам нужно сказать, что, несмотря на улучшение самочувствия на раннем этапе лечения, препарат следует принимать согласно точным указаниям. Пропуск принятия дозы препарата или неполное завершение курса лечения могут (1) снизить эффективность экстренного лечения и (2) повысить вероятность того, что у бактерий разовьется резистентность и в дальнейшем их не получится вылечить при помощи АВЕЛОКС или других антибактериальных препаратов.

#### Введение препарата с пищей, жидкостями и лекарственными средствами, содержащими многовалентные катионы

Информируйте пациентов, что таблетки АВЕЛОКС можно принимать с пищей или без. Пациентам рекомендуется обильное питье. Таблетки АВЕЛОКС следует принимать минимум за 4 часа до или 8 часов после приема поливитаминов (содержащих железо или цинк), антацидов (содержащих магний или алюминий), сукральфата или диданозиновых таблеток с для приготовления пероральной суспензии или педиатрического порошка для перорального раствора.

#### Изучение чумы

Пациенты, принимавшие АВЕЛОКС для чумы, должны быть проинформированы, что исследования эффективности не проводились на людях по соображениям выполнимости. Таким образом, одобрение на применение для лечения чумы основано на исследованиях эффективности, проведенных на животных.