

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АВЕЛОКС 400 mg/250 ml инфузионен разтвор
AVELOX 400 mg/250 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 бутилка или 1 сак от 250 ml съдържа 400 mg моксифлоксацин (*moxifloxacin*) (като хидрохлорид).

1 ml съдържа 1,6 mg моксифлоксацин (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие: 250 ml инфузионен разтвор съдържа 34 mmol натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Съгласна бутилка от 250 ml или полиолефинов сак от 250 ml, напълнен с минимум 250 ml бистър разтвор с жълт цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Авелокс е показан за лечение на:

- придобита в обществото пневмония (Community acquired pneumonia - CAP)
- усложнени инфекции на кожата и кожните структури (complicated skin and skin structure infections - cSSSI)

Моксифлоксацин трябва да се използва само когато се приеме за неуспешна употребата на антибактериални препарати, които обикновено се препоръчват за начално лечение на такива инфекции.

Следва да се вземат пред вид официалните препоръки за правилното приложение на антибактериални препарати.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 400 mg моксифлоксацин, един път дневно чрез интравенозна инфузия.

Началното интравенозно лечение може да бъде последвано от перорално лечение с моксифлоксацин 400 mg таблетки, когато за това има клинични показания.

В клинични изпитвания, повечето пациенти преминават към перорално лечение в рамките на 4 дни (CAP), или 6 дни (cSSSI). Препоръчителната обща продължителност на интравенозното и перорално лечение е 7 - 14 дни за CAP и 7 - 21 дни за cSSSI.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти с леко до тежко увредена бъбречна функция или при пациенти на хронична диализа, т.е. хемодиализа и продължителна амбулаторна перитонеална диализа (вж. точка 5.2 за повече подробности).

Няма достатъчно данни за пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.3).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26030752
Разрешение №	18151 / 04.06.2012
Одобрение №	/



Други специални популации

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти в старческа възраст и при пациенти с ниско телесно тегло.

Педиатрична популация

Моксифлоксацин е противопоказан при деца и юноши. Ефикасността и безопасността на моксифлоксацин при деца и юноши не е установена (вж. точка 4.3)

Начин на приложение

За интравенозно приложение; **непрекъсната инфузия в продължение на 60 минути** (вж. също точка 4.4).

При медицински показания, инфузионният разтвор може да се приложи чрез Т-образна система едновременно със съвместими инфузионни разтвори (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към моксифлоксацин, други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).
- Пациенти под 18-годишна възраст.
- Пациенти с анамнеза за заболяване/увреждане на сухожилията, свързано с лечение с хинолони.

В предклинични проучвания и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след експозиция на моксифлоксацин, изразяващи се в удължаване на QT интервала. По причини, свързани с лекарствената безопасност, моксифлоксацин е противопоказан при пациенти с:

- вродено или документирано придобито състояние на удължен QT интервал
- електролитен дисбаланс, особено при некоригирана хипокалиемия
- клинично значима брадикардия
- клинично значима сърдечна недостатъчност с намалена левокамерна фракция на изтласкване
- анамнеза за симптоматични аритмии

Моксифлоксацин не трябва да се използва заедно с други лекарства, удължаващи QT интервала (вж. също точка 4.5).

Поради ограничените клинични данни, моксифлоксацин е противопоказан също при пациенти с увредена чернодробна функция (Child Pugh C) и при пациенти с повишени трансаминази > 5-кратно ULN.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ползата от лечението с моксифлоксацин, особено при не особено тежки инфекции, трябва да бъде внимателно съобразено с информацията, съдържаща се в точка Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Удължаване на QTc интервала и потенциални клинични състояния свързани с удължаване на QTc интервала



Доказано е, че моксифлоксацин удължава QTc интервала на електрокардиограмата при някои пациенти. Степента на QT удължаването може да нарасне с увеличаването на плазмените концентрации, дължащо се на бързото венозно вливане. Ето защо продължителността на вливането не трябва да бъде по-малка от препоръчаните 60 минути и интравенозната доза от 400 mg един път дневно не трябва да се превишава. За повече информация вижте по-долу, също точки 4.3 и 4.5.

Лечението с моксифлоксацин трябва да бъде преустановено, ако признаците или симптомите могат да бъдат свързани със сърдечна аритмия, възникнала по време на лечението, със или без ЕКГ находки.

Моксифлоксацин трябва да се използва внимателно при пациенти, чието състояние предразполага към сърдечна аритмия (напр. остра миокардна исхемия), тъй като те могат да имат повишен риск от развитие на вентрикуларни аритмии (напр. torsade de pontes) и сърдечен арест. Вижте също точки 4.3 и 4.5.

Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат лекарства, способни да понижат нивата на калия. Вижте също точки 4.3 и 4.5.

Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат лекарства, свързани с клинично значима брадикардия. Вижте също точка 4.3.

Пациентите от женски пол и тези в старческа възраст могат да бъдат по-чувствителни към ефектите на лекарствени продукти, удължаващи QTc интервала, като моксифлоксацин, затова е необходимо при тях да се подхожда с особено внимание.

Свърхчувствителност / алергични реакции

Има съобщения за свърхчувствителност и алергични реакции след първото приложение на флуорохинолони, включително моксифлоксацин. Анафилактичните реакции могат да прогресират до животозастрашаващ шок, дори след първото приложение. В тези случаи приложението на моксифлоксацин следва да се прекрати и да се започне подходящо лечение (например лечение на шока).

Тежки чернодробни нарушения

При приложение на моксифлоксацин има съобщения за случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до чернодробна недостатъчност (включително фатални случаи) (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат със своя лекар преди да продължат лечението, ако се появят признаци и симптоми на фулминантен хепатит като бързо развиваща се астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия.

При поява на индикации за чернодробно увреждане трябва да се направят чернодробни функционални изследвания.

Сериозни булозни кожни реакции

Булозни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза са докладвани при употреба на моксифлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани веднага да се свържат със своя лекар преди да продължат лечението, ако се появят кожни и/или лигавични реакции.

Пациенти, предразположени към гърчове

Известно е, че хинолоните отключват гърчове. Следва да се използват внимателно при пациенти с нарушения на ЦНС или при наличие на други рискови фактори, които могат да предразполагат към гърчове или да снижават прага на появата на гърчове. В случаи на гърчове лечението с моксифлоксацин трябва да се прекрати и да се вземат подходящи мерки.

Периферна невропатия

Случаи на сензорна или сензорномоторна полиневропатия, изразяващи се в парестезии, хипоестезии, дизестезии или слабост, са докладвани при пациенти, лекувани с хинолони.



включително моксифлоксацин. Пациенти на лечение с моксифлоксацин трябва да информират техния лекар преди да продължат лечението, ако развият симптоми на невропатия като болка, парене, изтръпване, вкочаненост или слабост (вж. точка 4.8).

Психични реакции

Възможна е поява на психични реакции дори след първото приложение на хинолони, включително моксифлоксацин. В много редки случаи депресия или психотични реакции могат да прогресират до самоубийствени мисли или самонараняващо поведение, като опити за самоубийство (вж. точка 4.8). В случай че пациентът развие такива реакции лечението с моксифлоксацин трябва да се прекрати и да се вземат подходящи мерки. Препоръчително е моксифлоксацин да се използва с внимание при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психични заболявания.

Диария свързана с антибиотик, вкл. колит

При употреба на широкоспектрни антибиотици, включително моксифлоксацин, има съобщения за свързана с антибиотици диария (AAD) и свързан с антибиотици колит (AAC), включително псевдомембранозен колит и свързана с *Clostridium difficile* диария, като тежестта може да варира от лека диария до фатален колит. Поради това е важно да се има пред вид тази диагноза при пациенти, които развият тежка диария, по време на или след прекратяване приема на моксифлоксацин. Ако се подозира или потвърди AAD или AAC, провежданото лечение с антибактериални продукти, включително моксифлоксацин, следва да се преустанови и незабавно да се вземат необходимите мерки. Освен това следва да се предприемат подходящи мерки за контрол на инфекцията, за да се намали риска от предаването ѝ. Лекарства, потискащи перисталтиката, са противопоказани при пациенти с тежка диария.

Пациенти с миастения гравис

Моксифлоксацин следва да се използва внимателно при пациенти с миастения гравис, тъй като симптоматиката може да се влоши.

Възпаление и скъсване на сухожилия

Възпаление и скъсване на сухожилия (особено на Ахилесово сухожилие), понякога двустранно, може да се появи при хинолоново лечение, включващо моксифлоксацин, дори в рамките на 48 часа от началото на лечението и са докладвани до няколко месеца след приключване на лечението. Рискът от тендинит и скъсване на сухожилие е повишен при пациенти в старческа възраст, както и при тези, които се лекуват едновременно с кортикостероиди. При първите признаци на болка или възпаление, пациентите трябва да прекъснат лечението с моксифлоксацин, да осигурят покой на засегнатия(тите) крайник(ци) и незабавно да се консултират с лекуващия лекар, за да започне подходящо лечение (напр. обездвижване) на засегнатото сухожилие (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациенти с бъбречно увреждане

Пациенти в старческа възраст с бъбречно увреждане би следвало да използват моксифлоксацин внимателно, ако не могат да поддържат адекватен прием на течности, тъй като дехидратацията може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност.

Зрителни нарушения

При поява на смущения в зрението или каквито и да е ефекти върху очите, незабавно трябва да се потърси консултация с офталмолог (вж. точка 4.7 и 4.8).

Превенция на фоточувствителни реакции

Установено е, че хинолоните предизвикват при пациенти реакции на фоточувствителност. Проучвания обаче са показали, че при моксифлоксацин има по-малък риск за индуциране на фоточувствителност. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват въздействието на UV лъчи, или продължително излагане на слънчева и/или силна слънчева светлина по време на лечение с моксифлоксацин.



Пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит

Пациенти с фамилна анамнеза или съществуващ глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит са предразположени към поява на хемолитични реакции при лечение с хинолони. Следователно при тези пациенти моксифлоксацин трябва да се използва внимателно.

Възпаление на периартериалната тъкан

Моксифлоксацин инфузионен разтвор е само за интравенозно приложение. Интраартериално приложение следва да се избягва, тъй като предклиничните проучвания показват възпаление на периартериалната тъкан след такова приложение.

Пациенти със специални усложнени инфекции на кожата и кожните структури

Клиничната ефикасност на моксифлоксацин при лечение на тежки инфекции вследствие на изгаряния, фасциити, и инфекции на диабетно стъпало с остеомиелит не е установена.

Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Това лекарство съдържа 787 mg (приблизително 34 mmol) натрий за доза. Да се има пред вид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Взаимодействие с биологични тестове

Лечението с моксифлоксацин може да повлияе на изследване с култура, съдържаща *Mycobacterium* spp. като потисне бактериалния растеж и доведе до фалшиво отрицателни резултати в проби, взети от пациенти, получаващи в момента моксифлоксацин.

Пациенти с MRSA (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) инфекции

Моксифлоксацин не е показан за лечение на MRSA инфекции. В случай на предполагаема или установена инфекция, причинена от MRSA, трябва да се започне лечение с подходящ антибиотик (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Поради нежеланите реакции върху хрущяла при млади животни (вж. точка 5.3) употребата на моксифлоксацин при деца и юноши < 18 годишна възраст е противопоказано (вж. точка 4.3)

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с лекарствени продукти

Не може да бъде изключен адитивен ефект върху удължаването на QT интервала на моксифлоксацин и други лекарствени продукти, които могат да удължат QTc интервала. Този ефект може да повиши риска от камерни аритмии и по-специално torsade de pointes. Поради това е противопоказано едновременното прилагане на моксифлоксацин с някои от следните лекарства (вж. също точка 4.3):

- антиаритмични лекарства клас IA (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмични лекарства клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотици (напр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд)
- трициклични антидепресанти
- някои антимикробни средства (саквинавир, спарфлоксацин, еритромицин i.v., пентамидин, противомаларийни специално халофантрин)
- някои антихистаминови продукти (терфенадин, астемизол, мизоластин)
- други (цизаприд, винкамин i.v., бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, които могат да понижат нивата на калий (напр. бримкови диуретици и диуретици от тиазиден тип, лаксативи и клизми [високи дози], кортикостероиди, амфотерицин В) или лекарства, свързани с клинично значима брадикардия.



След многократно прилагане при здрави доброволци, моксифлоксацин повишава C_{max} на дигоксин приблизително с 30% без да засяга AUC или най-ниските нива. Не са необходими предпазни мерки при едновременна употреба с дигоксин.

В проучвания при доброволци с диабет, едновременното приложение на перорален моксифлоксацин и глибенкламид води до приблизително 21% намаление на пиковата плазмена концентрация на глибенкламид. Едновременното приложение на глибенкламид и моксифлоксацин би могло теоретично да доведе до лека и преходна хипергликемия. Наблюдаваните промени във фармакокинетиката на глибенкламид, обаче, не водят до промени в неговите фармакодинамични параметри (ниво на кръвната захар, инсулин). Следователно не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие между моксифлоксацин и глибенкламид.

Промени на INR

Има съобщения за голям брой случаи на повишаване на пероралната антикоагулантна активност при пациенти, приемащи антибактериални средства, особено флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и някои цефалоспорини. Инфекциозните и възпалителните заболявания, възрастта и общото състояние на пациента изглежда са рискови фактори. При тези обстоятелства е трудно да се определи дали инфекцията или терапията е причина за нарушението на INR (международно нормализирано съотношение). Предпазна мярка е по-честото мониториране на INR. Ако е необходимо, дозировката на пероралния антикоагулант трябва да се коригира съответно.

Клинични проучвания показват, че не съществуват взаимодействия след едновременното приложение на моксифлоксацин и: ранитидин, пробеницид, перорални контрацептиви, калциеви добавки, парентерално приложен морфин, теофилин, циклоспорин или итраконазол.

In vitro проучвания с човешки цитохром P450 ензими потвърждават тези находки. Като се имат пред вид тези резултати малко вероятно е да съществува метаболитно взаимодействие чрез цитохром P450 ензимите.

Взаимодействие с храна

Няма клинично значимо взаимодействие при едновременно приложение на моксифлоксацин с храна, включително млечни продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на моксифлоксацин по време на бременност при хора не е проучвана. Проучванията при животни показват наличие на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради експерименталния риск от увреждане с флуорохинолони на носещите хрущяли при млади животни и обратимите ставни увреждания описани при деца, провеждали лечение с някои флуорохинолони, моксифлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма данни при жени с лактация и кърмачки. Предклиничните данни показват, че малки количества моксифлоксацин се секретират в млякото. При липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане с флуорохинолони на носещите хрущяли при млади животни, кърменето е противопоказано при лечение с моксифлоксацин (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Проучвания при животни не показват увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3)



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху ефектите на моксифлоксацин върху способността за шофиране и работа с машини. В същото време флуорохинолоните, включително моксифлоксацин, могат да доведат до увреждане на способността на пациентите да шофират или да работят с машини поради реакции от страна на ЦНС (напр. замаяване, остра, преходна загуба на зрение, вж. точка 4.8) или остра и краткотрайна загуба на съзнание (синкоп, вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да проверят как реагират на моксифлоксацин преди да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са представени нежеланите реакции, наблюдавани при клинични изпитвания с моксифлоксацин 400 mg дневно, прилаган интравенозно или перорално (само интравенозно, последователно [интравенозно/перорално] и перорално приложение), групирани по честота.

Освен гадене и диария, всички нежелани реакции са наблюдавани с честота под 3%.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като:

- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),
- редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$),
- много редки ($< 1/10\ 000$).

Системо-органични класове (MedDRA)	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации	Суперинфекции с резистентни бактерии или гъбички, напр. перорална и вагинална кандидоза			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия Левкопения(и) Неутропения Тромбоцитопения Тромбоцитемия Еозинофилия в кръвта Удължено протромбиново време / повишено INR		Повишено ниво на протромбин / понижен INR Агранулоцитоза



Системо-органични класове (MedDRA)	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система		Алергична реакция (вж. точка 4.4)	Анафилаксия вкл. много рядко животозастрашаващ шок (вж. точка 4.4) Алергичен оток / ангиоедем (вкл. оток на ларинкса, потенциално животозастрашаващ, вж. точка 4.4)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперлипидемия	Хипергликемия Хиперурикемия	
Психични нарушения		Тревожни реакции Психомоторна хиперактивност / възбуда	Емоционална лабилност Депресия (в много редки случаи потенциално кулминираща в самонараняващо поведение, като суицидни намерения/мисли, или опити за самоубийство вж. точка 4.4) Халюцинации	Деперсонализация Психотични реакции (потенциално кулминиращи в самонараняващо поведение, като суицидни намерения/мисли, или опити за самоубийство вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система	Главоболие Замайване	Пар- и дизестезия Нарушения на вкуса (вкл. в много редки случаи агеузия) Обърканост и дезориентация Нарушения на съня (предимно безсъние) Тремор Световъртеж Сънливост	Хипостезия Нарушения на обонянието (вкл. аносмия) Ярки сънища Нарушена координация (вкл. нарушена походка, особено поради замайване или световъртеж) Гърчове, вкл. grand mal припадъци (вж. точка 4.4) Нарушено внимание Нарушения на говора Амнезия Периферна невропатия и полиневропатия	Хиперестезия



Системо-органични класове (MedDRA)	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на очите		Визуални смущения вкл. диплопия и замъглено зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вж. точка 4.4)		Краткотрайна загуба на зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вж. точка 4.4 и 4.7)
Нарушения на ухото и лабиринта			Шум в ушите Нарушение на слуха вкл. глухота (обикновено обратима)	
Сърдечни нарушения	Удължаване на QT при пациенти с хипокалиемия (вж. точка 4.3 и 4.4)	Удължаване на QT (вж. точка 4.4) Палпитации Тахикардия Предсърдно мъждене Стенокардия	Камерни тахиаритмии Синкоп (т.е. остра и краткотрайна загуба на съзнание)	Неопределени аритмии Torsade de Pointes (вж. точка 4.4) Сърдечен арест (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения		Вазодилатация	Хипертония Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Задух (включително астматични състояния)		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Стомашно-чревна и коремна болка Диария	Намалени апетит и прием на храна Запек Диспепсия Флатуленция Гастрит Повишена амилаза	Дисфагия Стоматит Свързан с антибиотици колит (вкл. псевдомембранозен колит, в много редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения, вж. точка 4.4)	



Системо-органични класове (MedDRA)	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Повишени трансаминази	Чернодробно увреждане (вкл. повишена LDH) Повишен билирубин Повишена гама глутамил трансфераза Повишение на алкална фосфатаза в кръвта	Жълтеница Хепатит (предимно холестатичен)	Фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност (вкл. фатални случаи, вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив Уртикария Суха кожа		Булозни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашаваща, вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Миалгия	Тендинит (вж. точка 4.4) Мускулни крампи Мускулни спазми Мускулна слабост	Разкъсване на сухожилие (вж. точка 4.4) Артрит Мускулна ригидност Обостряне на симптоматиката на миастения гравис (вж. точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дехидратация	Бъбречно увреждане (вкл. повишени BUN и креатинин) Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)	



Системо-органични класове (MedDRA)	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране и инфузиране	Общо неразположение (предимно астения или умора) Болезнени състояния (вкл. болка в гърба, гърдите, таза и крайниците) Изпотяване (Тромбо-) флебит в мястото на инфузиране	Оток	

Следните нежелани реакции са с по-висока честота при подгрупата пациенти, лекувани интравенозно, със или без последваща перорална терапия:

Чести: Повишени стойности на гама-глутимал трансфераза.

Нечести: Камерни тахикардии, хипотония, оток, свързан с антибиотици колит (вкл. псевдомембранозен колит, в много редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения, вж. точка 4.4), гърчове, вкл. grand mal припадъци (вж. точка 4.4), халюцинации, бъбречно увреждане (включително повишена урея и креатинин), бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

Много рядко се съобщава за следните нежелани реакции след лечение с други флуорохинолони, които е възможно да се появят и при лечение с моксифлоксацин: хипернатриемия, хиперкалциемия, хемолитична анемия, рабдомиолиза, реакции на фотосенсибилизация (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма специфични контрамерки, които да се препоръчат след случайно предозиране. В случай на предозиране, следва да се осъществи симптоматично лечение. Трябва да се наблюдава ЕКГ, поради възможността от удължаване на QT интервала. Едновременно приложение на активен въглен с доза 400 mg перорален или интравенозен моксифлоксацин редуцира системната наличност на лекарството с повече от съответно 80% или 20%. Използването на активен въглен в началото на абсорбцията може да е полезно за предотвратяване на прекомерно повишаване на системната експозиция на моксифлоксацин в случай на перорално предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хинолонови антибактериални средства, флуорохинолони, АТС код: J01MA14

Механизъм на действие

Моксифлоксацин инхибира бактериалните топоизомеразы тип II (ДНК гираза и топоизомераза IV), необходими за репликацията, транскрипцията и репарацията на бактериалната ДНК.



Фармакокинетика/фармакодинамика

Флуорохинолоните демонстрират бактерицидност, зависеща от концентрацията.

Фармакодинамични изследвания на флуорохинолони в животински модели на инфекция и в изпитвания при хора показват, че основната детерминанта за ефикасност е съотношението AUC_{24}/MIC .

Механизъм на резистентност

Резистентност към флуорохинолони може да се развие чрез мутации на ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност могат да включват свръхекспресия на ефлукс помпите, непроницаемост и протеин-медирана защита на ДНК гиразата. Трябва да се очаква кръстосана резистентност на моксифлоксацин с други флуорохинолони. Активността на моксифлоксацин не се повлиява от механизмите на резистентност, които са специфични за антибактериалните средства от други класове.

Гранични стойности

EUCAST клинични гранични стойности на MIC и диск-дифузия тест за моксифлоксацин (05.01.2011):

Микроорганизъм	Чувствителен	Резистентен
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 22 mm	$> 0,5$ mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Групи А, В, С, G	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 25 mm	$> 0,5$ mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 23 mm	$> 0,5$ mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Видово несвързани гранични стойности*	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l

*Видово несвързаните гранични стойности са определени основно на базата на фармакокинетични/фармакодинамични данни и не зависят от MIC разпределението на определени видове. Те се използват само при видове, които нямат видово специфична граница и не се използват при видове, където критериите за интерпретиране предстои да бъдат определени.

Микробиологична чувствителност

Преобладаващата придобита резистентност може да варира географски и с времето за определени видове и е необходима местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост следва да се потърси съвет от специалист, когато преобладаващата местна резистентност поставя под въпрос използването на продукта поне при някои видове инфекции.



Обикновено чувствителни видове
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Група В) <i>Streptococcus milleri</i> група* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> u <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Група А) <i>Streptococcus viridans</i> група (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Други” микроорганизми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Организми с наследена резистентност
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Активността е добре доказана при клинични проучвания. +При <i>S. aureus</i> , резистентен към метицилин, има голяма вероятност за резистентност към флуорохинолони. Съобщава се за степен на резистентност към моксифлоксацин > 50% при резистентен към метицилин <i>S. aureus</i> . #ESBL-продуциращи щамове са често резистентни към флуорохинолони.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

След еднократна 400 mg интравенозна едночасова инфузия, пикови плазмени концентрации приблизително 4,1 mg/l са били наблюдавани в края на инфузията, съответстващи на средно повишаване приблизително 26% в сравнение с повишаването след перорално приложение (3,1 mg/l). AUC стойността приблизително 39 mg h/l след интравенозно приложение е малко по-висока от наблюдаваната след перорално приложение (35 mg h/l), в съответствие с абсолютната бионаличност от приблизително 91%.

При пациентите не се налага коригиране на дозата за възраст и пол при интравенозно прилагане на моксифлоксацин.



Фармакокинетиката е линейна в диапазона 50 – 1 200 mg еднократна перорална доза, до 600 mg еднократна интравенозна доза и до 600 mg един път дневно за 10 дни.

Разпределение

Моксифлоксацин се разпределя бързо в екстраваскуларното пространство. Обемът на разпределение (V_{ss}) в стационарно състояние е приблизително 2 l/kg. При *in vitro* и *ex vivo* опити свързването с протеини е приблизително 40-42%, независимо от концентрацията на лекарството. Моксифлоксацин се свързва главно със серумните албумини.

Максимални концентрации, съответно 5,4 mg/kg и 20,7 mg/l (средно геометрични), се достигат в бронхиалната мукоза и в течността на епителната покривка 2,2 часа след перорално приложение. Съответната пикова концентрация в алвеоларните макрофаги възлиза на 56,7 mg/kg. Концентрации 1,75 mg/l са наблюдавани в течност от кожни везикули 10 часа след интравенозно приложение. В интерстициалната течност са установени профили концентрация на свободен моксифлоксацин/ време, подобни на тези в плазмата, с пикови концентрации на свободен моксифлоксацин 1,0 mg/l (средно геометрични), достигнати приблизително 1,8 часа след интравенозно приложение.

Биотрансформация

Моксифлоксацин е подложен на биотрансформация фаза II и се екскретира чрез бъбреците (около 40%) и жлъчката/фекалиите (около 60%) като непроменено лекарство, както и под формата на серно съединение (M1) и глюкуронид (M2). M1 и M2 са единствените метаболити от значение при хората, като и двата са микробиологично неактивни.

При клинични проучвания фаза I и *in vitro* проучвания не са наблюдавани метаболитни фармакокинетични взаимодействия с други лекарства, подложени на биотрансформация фаза I, с участието на цитохром P450 ензими. Няма данни за оксидативен метаболизъм.

Елиминиране:

Моксифлоксацин се елиминира от плазмата със среден терминален полуживот приблизително 12 часа. Средният апаратен тотален телесен клирънс след доза 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. След 400 mg интравенозна инфузия възстановяването на непроменено лекарство от урината е приблизително 22% и от фекалиите приблизително 26%. Възстановяването на дозата (непроменено лекарство и метаболити) общо достига 98% след интравенозно приложение на лекарството. Бъбречният клирънс е около 24 – 53 ml/min, което предполага частична тубулна реабсорбция на лекарството от бъбреците. Едновременното приложение на моксифлоксацин с ранитидин или пробенецид не променя бъбречния клирънс на основното съединение.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните свойства на моксифлоксацин не са значимо различни при пациенти с бъбречно увреждане (включително креатининов клирънс > 20 ml/min/1,73 m²). С понижаването на бъбречната функция, концентрациите на метаболита M2 (глюкуронид) нарастват с фактор 2,5 (при креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m²).

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните проучвания, проведени до сега при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child Pugh A, B), не е възможно да се определи дали има различия в сравнение със здрави доброволци. Увредената чернодробна функция се свързва с по-висока експозиция на M1 в плазмата, докато експозицията на основното съединение е сравнима с експозицията при здрави доброволци. Няма достатъчно опит при клинична употреба на моксифлоксацин при пациенти с увредена чернодробна функция.



5.3 Предклинични данни за безопасност

В конвенционални проучвания с многократно прилагане моксифлоксацин показва хематологична токсичност и хепатотоксичност при гризачи и не-гризачи. Токсични ефекти върху ЦНС са наблюдавани при маймуни. Тези ефекти се проявяват след прилагане на високи дози моксифлоксацин или след продължително лечение.

При кучета високите перорални дози (≥ 60 mg/kg), водещи до плазмени концентрации ≥ 20 mg/l, водят до промени в електроретинограмата и в изолирани случаи до атрофия на ретината.

След интравенозно приложение находките, показателни за системна токсичност са били по-силно изразени, когато моксифлоксацин е прилаган като болус инжекция (45 mg/kg), но не са наблюдавани когато моксифлоксацин (40 mg/kg) е прилаган под формата на бавна инфузия в продължение на 50 минути.

След интраартериална инжекция са наблюдавани възпалителни промени, обхващащи периартериалните меки тъкани, което показва, че интраартериалното приложение на моксифлоксацин трябва да се избягва.

Моксифлоксацин е генотоксичен в изследвания *in vitro* с използването на бактерии или клетки от бозайници. При изследвания *in vivo* не са установени данни за генотоксичност, независимо от факта, че са използвани много високи дози моксифлоксацин. Моксифлоксацин не е карциногенен в проучвания при плъхове.

In vitro моксифлоксацин показва сърдечни електрофизиологични свойства, които могат да бъдат причина за удължаване на QT интервала, макар и при високи концентрации.

След интравенозно приложение на моксифлоксацин на кучета (30 mg/kg, инфузиран за 15, 30 или 60 минути) степента на удължаване на QT интервала е била в ясна зависимост от скоростта на инфузия, т.е. колкото по-кратката е инфузията, толкова по-изразено е удължаването на QT интервала. Не е установено удължаване на QT интервала, когато доза 30 mg/kg е инфузирана за 60 минути.

Проучвания върху репродукцията, проведени при плъхове, зайци и маймуни показват преминаване на моксифлоксацин през плацентата. Проучванията при плъхове (перорално и интравенозно) и маймуни (перорално) не дават данни за тератогенност или увреждане на фертилитета след приложение на моксифлоксацин. Леко повишена честота на малформации на прешлени и ребра са наблюдавани при фетусите на зайци, но само при доза (20 mg/kg i.v.), която се свързва с тежка токсичност за майката. Има повишена честота на аборти при маймуни и зайци при терапевтични плазмени концентрации за хора.

Известно е, че хинолоните, включително моксифлоксацин, причиняват лезии върху хрущяла на големите стави при недостигнали полова зрелост животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции



6.2 Несъвместимости

Следните инфузионни разтвори са несъвместими с моксифлоксацин инфузионен разтвор:

Разтвори на натриев хлорид 10% и 20%

Разтвори на натриев бикарбонат 4,2% и 8,4%

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Полиолефинов сак: 3 години

Стъклен бутилка: 5 години

Продуктът трябва да се използва веднага след първо отваряне и/или разреждане.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява под 15°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полиолефинови сакове с полипропиленов отвор, запечатани в обвивки от алуминиево фолио.

Опаковката от 250 ml се предлага в картонени кутии по 5 и 12 сака.

Бутилки от безцветно стъкло (тип 2) със запушалка от хлоробутилова или бромобутилова гума.

Бутилката от 250 ml се предлага в опаковки по 1 бутилка и в опаковки по 5 бутилки (5 опаковки по 1 бутилка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Установено е, че следните инфузионни разтвори са съвместими с моксифлоксацин 400 mg инфузионен разтвор:

вода за инжекции, натриев хлорид 0,9%, натриев хлорид едномоларен разтвор, глюкоза 5%/10%/40%, ксилитол 20%, разтвор на Ringer, натриев лактат (разтвор на Hartmann, Ringer Лактат разтвор).

Моксифлоксацин инфузионен разтвор не трябва да се прилага едновременно с други лекарства.

Да не се използва, ако има видими частици или ако разтворът е мътен.

При съхранение при ниски температури могат да се образуват преципитати, които се разтварят на стайна температура. Затова се препоръчва инфузионния разтвор да не се съхранява под 15°C.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-5271/25.06.2009 (Per. № 20030752)



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30.11.2003 г.

Дата на последно подновяване: 25.06.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2012

CCDS v 18

