

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение I

Към Рег. № 20000430

Разрешение № 9261 / 04.04.10

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AVELOX 400 mg film-coated tablets
АВЕЛОКС 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 400 mg моксифлоксацин (*moxifloxacin*) като хидрохлорид (*hydrochloride*).

Помощни вещества: Филмираните таблетки съдържат лактоза монохидрат (вижте точка 4.4)
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бледо червени филмирани таблетки, означени с "M400" от едната страна и "Bayer" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

АВЕЛОКС 400 mg филмирани таблетки са показани за лечение на следните бактериални инфекции при пациенти на 18-годишна възраст и по-възрастни (вижте точки 4.4, 4.8 и 5.1):

- Остър бактериален синусит (ОБС)
- Остри екзацербации на хроничен бронхит (ОЕХБ)

Моксифлоксацин трябва да се използва за лечение на адекватно диагностициран ОБС и ОЕХБ, само когато се счита за неподходяща употребата на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за първично лечение на тези инфекции или когато лечението на инфекцията с тях е било неуспешно.

- Придобита в обществото пневмония, с изключение на тежките форми

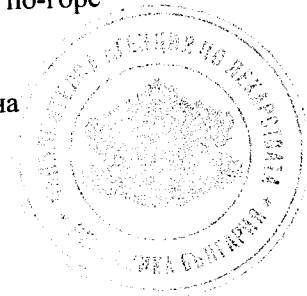
Моксифлоксацин трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за първично лечение на тази инфекция.

- Инфекции на кожата и меките тъкани.

- Лека до умерено изразена тазова възпалителна болест (напр. инфекции на женския горен генитален тракт, включително салпингит и ендометрит), с изключение на свързан тубо-овариален или тазов абсцес. Не се препоръчва Авелокс 400 mg филмирани таблетки да се използват като монотерапия за лечение на слаба до умерена тазова възпалителна болест, а да се прилагат в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин) поради увеличаване на моксифлоксацин резистентността на *Neisseria gonorrhoeae*, освен ако моксифлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae* може да се изключи (вижте точка 4.4 и 5.1).

АВЕЛОКС 400 mg филмирани таблетки са показани за лечение на посочените по-горе инфекции, ако техните причинители са чувствителни към моксифлоксацин.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходяща употреба на антибактериалните лекарства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка (възрастни)

Една таблетка 400 mg един път дневно.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти с лека до тежка степен увредена бъбречна функция или при пациенти на хронична диализа напр. хемодиализа и продължителна амбулаторна провеждана перитонеална диализа (вижте точка 5.2 за повече детайли). Няма достатъчно данни за пациенти с нарушена чернодробна функция (вижте точка 4.3).

Други групи популации

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

Деца и юноши

Моксифлоксацин е противопоказан при деца и юноши (< 18 години). Ефикасността и безопасността на моксифлоксацин при деца и юноши не е установена (вижте точка 4.3).

Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се гълтат цели, с достатъчно течност и могат да се приемат независимо от храна.

Продължителност на приложение

АВЕЛОКС 400 mg филмирани таблетки трябва да се приемат със следната продължителност:

Остър бактериален синусит (ОБС)	7 дни
Остри екзацербации на хроничен бронхит (ОЕХБ)	5-10 дни
Придобита в обществото пневмония	10 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани	7 дни
Лека до умерено изразена тазова възпалителна болест	14 дни

АВЕЛОКС 400 mg филмирани таблетки са изследвани в клинични проучвания с продължителност на лечението до 14 дни.

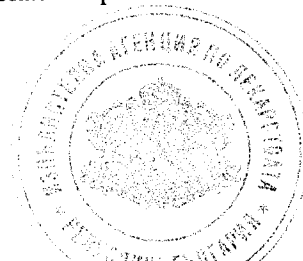
Препоръчаната доза (400 mg един път дневно) и продължителността на терапията не трябва да се превишават.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към моксифлоксацин, други хинолони или някое от помощните съставки;
- бременност и кърмене (вижте точка 4.6);
- пациенти под 18-годишна възраст;
- пациенти с анамnestични данни за възпаление на сухожилия/нарушение, свързано с лечение с хинолони.

В предклинични проучвания и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след приемане на моксифлоксацин, под формата на удължаване на QT интервала. Във връзка с безопасността на продукта АВЕЛОКС 400 mg е противопоказан при:

- вродено или документирано придобито състояние на удължен QT интервал;
- електролитни нарушения, особено некorigирана хипокалиемия;
- клинично значима брадикардия;



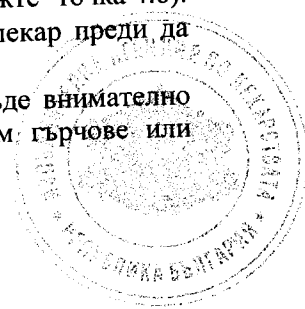
- клинично значима сърдечна недостатъчност с намалена лявокамерна фракция на изтласкване;
- анамнеза за симптоматични аритмии.

Моксифлоксацин не трябва да се използва заедно с други лекарства, които удължават QT интервала (вижте точка 4.5).

Поради ограничените клинични данни, моксифлоксацин е също противопоказан при пациенти с увредена чернодробна функция (Child Pugh C) и при пациенти с повишени трансаминази повече от 5-пъти над горната граница на нормата.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Реакции на свръхчувствителност и алергични реакции са докладвани при флуорохинолони, включително моксифлоксацин след първото приложение. Анафилактичните реакции могат да прогресират до животозастрашаващ шок, дори след първото приложение. В тези случаи моксифлоксацин трябва незабавно да бъде прекратен и да започне подходящо лечение (лечение на шок).
- Установено е, че при някои пациенти моксифлоксацин удължава QTc интервала на електрокардиограмата. При анализ на ЕКГ изследванията, получени в хода на клинична програма, удължаването на QTc при моксифлоксацин е $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 1,4% в сравнение с началната стойност. Тъй като съществува тенденция жените да имат по-дълъг изходен QT интервал в сравнение с мъжете, е възможно те да са по-чувствителни към лекарства, удължаващи QT интервала. Възможно е пациентите в напреднала възраст също да са по-чувствителни към свързани с лекарството ефекти върху QT интервала. Лечение, което намалява нивата на калий, следва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи моксифлоксацин. Моксифлоксацин трябва да се използва внимателно при пациенти с проаритмични състояния (особено жени и пациенти в напреднала възраст), като остра исхемия на миокарда или удължаване на QT, тъй като това може да доведе до повишен риск от камерни аритмии (вкл. torsade de pointes) и сърдечен арест (вижте също точка 4.3). Степента на удължаване на QT интервала може да се повиши с повишаване на концентрацията на лекарството. Следователно препоръчителната доза не трябва да се превишава. Ползата от лечението с моксифлоксацин, особено при не особено тежки инфекции, трябва да бъде внимателно съобразено с информацията, съдържаща се в точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба. При поява на симптоми за сърдечна аритмия по време на терапията с моксифлоксацин, лечението трябва да се преустанови и да се направи ЕКГ.
- Докладвани са случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещи до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност (вкл. случаи с фатален изход) (вижте точка 4.8). Пациентите следва да знаят, че трябва да уведомят своя лекар преди да продължат лечението, ако се появят прояви 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.
- Има съобщения за случаи с булозни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза при прилагане на моксифлоксацин (вижте точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат незабавно с техния лекар преди да продължат лечението, ако се проявят кожни и/или лигавични реакции.
- Известно е, че хинолоните причиняват гърчове. Използването трябва да бъде **внимателно** при пациенти с нарушения на ЦНС, които могат да предразполагат към гърчове или снижават прага на възбудимост.

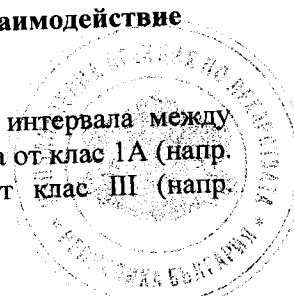


- Има съобщения за свързана с антибиотика диария (AAD) и свързан с антибиотика колит (AAC), включително псевдомембранозен колит и свързана с *Clostridium difficile* диария, при използването на широко-спектърни антибиотици, включително моксифлоксацин, които могат да варират по тежест от лека диария до фатален колит. Ето защо е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които имат тежка диария по време или след използването на моксифлоксацин. Ако се подозира или потвърди свързана с антибиотика диария или свързан с антибиотика колит трябва да се прекрати провежданото в момента лечение с антибактериални средства, включително моксифлоксацин, и незабавно да се предприемат адекватни терапевтични мерки. Допълнително трябва да бъдат предприети подходящи мерки за контрол на инфекцията, за да се намали риска от предаването ѝ. Лекарства, които потискат перисталтиката, са противопоказани при пациенти, които имат тежка диария.
- Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с миастения гравис, понеже може да засили симптомите им.
- Възпаление и скъсване на сухожилия може да се появи при хинолоново лечение, включващо моксифлоксацин, особено при пациенти в напреднала 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 и да осигурят покой на засегнатите крайници
- Пациенти в напреднала възраст с бъбречни нарушения трябва да използват моксифлоксацин внимателно, ако не могат да поддържат адекватен прием на течности, защото дехидратацията може да повиши риска от бъбречна недостатъчност.
- При поява на увреждане на зрението или каквито и да е ефекти върху очите, незабавно трябва да се потърси консултация с офталмолог.
- Доказано е, че хинолоните предизвикват поява на фоточувствителни реакции при пациенти. Проучвания обаче са доказали, че моксифлоксацин се характеризира с по-малък риск от индуцирането на фоточувствителни реакции. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват както УВ лъчи, или продължително излагане и/или силна слънчева светлина по време на лечение с моксифлоксацин.
- Пациенти с фамилна анамнеза или с наличен глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит са предразположени към поява на хемолитични реакции при терапия с хинолони. Следователно, моксифлоксацин трябва да се използва внимателно при тези пациенти.
- Пациенти с редки вродени проблеми на Lapp лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.
- При пациенти с усложнена тазова възпалителна болест (напр. свързана с тубо-овариален или тазов абсцес), за които е необходимо интравенозно лечение, лечението с Авелокс 400 mg филмирани таблетки не е препоръчително.
- Тазова възпалителна болест може да е причинена от флуорохинолон резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Следователно в тези случаи моксифлоксацин трябва да се прилага емперично едновременно с друг подходящ антибиотик (напр. цефалоспорин) освен ако може да се изключи моксифлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Ако до 3 дена след започване на лечението не се постигне клинично подобрене, терапията трябва да се преоцени.
- Поради нежеланите реакции върху хрущяла при млади животни (вижте точка 5.3) употребата на моксифлоксацин при деца и подрастващи < 18 години е противопоказана (вижте точка 4.3).
- Моксифлоксацин не е показан за лечение на MRSA инфекции (метицилин резистентни стафилококус ауреус). В случай на предполагаема или установена инфекция, причинена от MRSA, трябва да се започне лечение с подходящ антибиотик (вж. точка 5.1).

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 между моксифлоксацин и следните лекарствени продукти: антиаритмични лекарства от клас 1A (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид) или антиаритмични лекарства от клас III (напр.



амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), невролептици (напр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд), трициклични антидепресанти, определени антимицробни продукти (спарфлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, противомаларийни специално халофантрин), някои антихистаминови продукти (терфенадин, астемизол, мизоластин), други (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил). Този ефект може да доведе до повишен риск от камерни аритмии и по-специално „torsade de pointes”. Поради това моксифлоксацин е противопоказан при пациенти, лекувани с тези лекарства (вижте също точка 4.3).

Между приема на продукти, съдържащи бивалентни или тривалентни катиони (антиацидни продукти, съдържащи магнезий или алуминий; таблетки диданозин; сукралфат и препарати, съдържащи желязо и цинк) и приема на моксифлоксацин трябва да има интервал от около 6 часа.

Едновременното приложение на въглен с перорална доза от 400 mg моксифлоксацин води до изразено потискане на абсорбцията на лекарството и редуцирана системна наличност на лекарството с повече от 80%. Следователно, едновременното използване на тези две лекарства не се препоръчва (освен в случаите на предозиране, вижте точка 4.9).

След повторно дозиране при здрави доброволци моксифлоксацин повишава C_{max} на дигоксин с около 30% без да повлиява AUC или trough level. Не са необходими предпазни мерки при използването на дигоксин.

В проучвания, проведени при диабетици доброволци, едновременното приложение на моксифлоксацин и глибенкламид води до намаление с приблизително 21% на пиковата плазмена концентрация на глибенкламид. Комбинацията на глибенкламид и моксифлоксацин може теоретично да доведе до лека и преходна хипергликемия. Обаче наблюдаваните промени във фармакокинетиката на глибенкламид не водят до промени във фармакодинамични параметри (ниво на кръвната захар, инсулин). Следователно, не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие между глибенкламид и моксифлоксацин.

Промени на INR

Докладвани са голям брой случаи на повишаване на пероралната антикоагулантна активност при пациенти, получаващи антиотици, специално флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и някои цефалоспорини. Факторите, свързани с инфекцията и възпалителния процес, възрастта и общото състояние на пациента са определящи рискови фактори. При тези обстоятелства е трудно да се прецени дали инфекцията или антибиотичната терапия причиняват нарушения в INR (international normalized ratio). Предпазна мярка е по-честото мониториране на INR. Ако е необходимо дозировката на антикоагуланта трябва да бъде съответно коригирана. Въпреки че при проучване върху здрави доброволци на едновременно приложение на моксифлоксацин и варфарин не се установяват значими взаимодействия, споменатите по-горе предпазни мерки следва да бъдат спазвани при приема на варфарин и други антикоагуланти.

Не са установени взаимодействия след едновременен прием на моксифлоксацин с: ранитидин, пробенецид, перорални контрацептиви, калциеви добавки, парентерално приложен морфин, теофилин, или итраконазол.

In vitro изследвания с човешки ензими P-450 потвърждават тези данни. Според тези резултати е малко вероятно наличие на метаболитно взаимодействие посредством P-450 ензимите.

Взаимодействие с храна

Не е установена клинично значимо взаимодействие при едновременния прием на моксифлоксацин и храна.



4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Използването на моксифлоксацин по време на бременност е противопоказано. Безопасността на моксифлоксацин по време на бременност при хора не е оценявана. Обратими увреждания на ставите са описани при деца, получаващи някои хинолони, обаче този ефект не е докладван при фетуси с контакт с лекарството.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Използването на моксифлоксацин по време на кърмене е противопоказано. Както при другите хинолони, доказано е че моксифлоксацин уврежда хрущяла на носещите стави при недоразвити животни. Предклиничните данни показват, че моксифлоксацин преминава в човешкото мляко.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Обаче 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, вижте точка 4.8) или остра и краткотрайна загуба на съзнание (синкоп, вижте точка 4.8). Пациентите би следвало 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 от всички клинични изпитвания с моксифлоксацин 400 mg (прилаган перорално и като последваща терапия), групирани по честота:

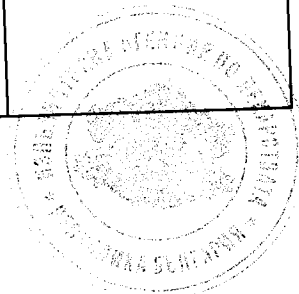
Освен гаденето и диарията, всички нежелани реакции са наблюдавани с честота под 3%.



Система Орган Клас	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10000 до <1/1000	Много редки <1/10000
Инфекции и инфестации	Суперинфекции с резистентни бактерии или гъби, напр. перорална и вагинална кандидоза			
Нарушения на кръвната и лимфната система		Анемия Левкопения(и) Неутропения Тромбоцитопения Тромбоцитемия Кръвна еозинофилия Удължено протромбиново време/ повишен INR		Повишено ниво на протромбин/ понижен INR
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 кулминараща в себезастрашаващо поведение) Халюцинации	Деперсонализация Психични реакции (потенциално кулминараща в себезастрашаващо поведение)

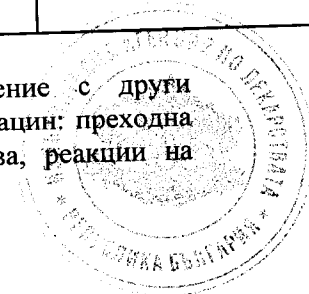


Система Орган Клас	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10000 до <1/1000	Много редки <1/10000
Нарушения на нервната система	Главоболие Замайване	Пар- и дизестезия Нарушен вкус (вкл. в много редки случаи агеузия) Объркване и дезориентация Нарушен сън (предимно безсъние) Тремор Световъртеж Сънливост	Хипоестезия Нарушено обоняние (вкл. аносмия) Абнормни сънища Нарушена координация (вкл. нарушена походка, особено поради замайване или световъртеж) Гърчове, вкл. grand mal конвулсии (вж. точка 4.4) Нарушено внимание Нарушен говор Амнезия	Хиперестезия
Нарушения на очите		Визуални смущения вкл. диплопия и нарушена зрителна острота (особено при реакции от ЦНС, вж. точка 4.4)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Шум в ушите	
Сърдечни и съдови нарушения	Удължаване на QT при пациенти с хипокалиемия (вж. точка 4.4)	Удължаване на QT (вж. точка 4.4) Палпитации Тахикардия Предсърдно трептене Ангина пекторис Вазодилатация	Камерни тахикардии Синкоп (т.е. остро настъпила и краткотрайна загуба на съзнание) Хипертония Хипотония	Неопределени аритмии Torsade de Pointes (вж. точка 4.4) сърдечен арест (вж. точка 4.4)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Задух (включително астматични състояния)		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Стомашно-чревна и коремна болка Диария	Анорексия Запек Диспепсия Подуване на корема Гастрит Повишена амилаза	Дисфагия Стоматит Свързан с антибиотици колит (вкл. псевдомембранозен колит, в много редки случаи свързан с животозастрашаващ и усложнения, вж. точка 4.4)	



Система Орган Клас	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10000 до <1/1000	Много редки <1/10000
Хепато-билиарни нарушения	Повишени трансминази	Чернодробно увреждане (вкл. повишена LDH) Повишен билирубин Повишена гама глутамил трансфераза Повишение в кръвта на алкална фосфатаза	Жълтеница Хепатит (предимно холестатичен)	Фулминантен хепатит потенциално водещ до животозастрашаващ а чернодробна недостатъчност (вкл. фатален изход, 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 животозастрашаващ а, вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия Миалгия	Тендинит (вж. точка 4.4) Мускулни крампи Мускулни спазми	Разкъсване на сухожилие (вж. точка 4.4) Артрит Мускулна ригидност Обостряне 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)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Общо неразположение (предимно астения или умора) Болезнени състояния (вкл. болка в гърба, гърдите, таза и крайниците) Изпотвяване	Оток	

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



4.9 Предозиране

Няма специфични предпазни мерки, които да се препоръчат след случайно предозиране. Трябва да започне подходящо симптоматично лечение. Едновременно приложение на активиран въглен с доза 400 mg перорален моксифлоксацин ще редуцира системната бионаличност на лекарството с повече от 80%. Използването на въглен рано по време на абсорбцията може да е полезно за предпазване от прекомерно повишаване на моксифлоксацин в случаи на перорално предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хинолонови антибактериални, флуорохинолони, АТС код J01 MA 14.

Механизъм на действие

Моксифлоксацин притежава активност *in vitro* срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни патогени.

Бактерицидното действие на моксифлоксацин е резултат от инхибиране на двете тип II топоизомеразы (ДНК гираза и топоизомераза IV), необходими за бактериалната репликация, транскрипция и възстановяване. Изглежда, че С8-метокси групата допринася за повишената активност и по-нисък подбор на резистентни мутанти на Грам-положителните бактерии, в сравнение с С8-Н групата. Наличието на голям бициклоаминен заместител на С-7 позиция предпазва от ефективно навлизане, свързано с *porA* или *pmrA* гени, наблюдавано при определени Грам-положителни бактерии.

Фармакодинамични проучвания показват, че моксифлоксацин притежава бактерициден ефект, зависим от концентрацията. Минималните бактерицидни концентрации (МВС) са подобни на минималните инхибиторни концентрации (МИС).

Взаимодействие с микробиологично изследване

Лечението с моксифлоксацин може да даде фалшиво отрицателни резултати при микробиологично изследване за *Mycobacterium* spp. чрез потискане на бактериалния растеж.

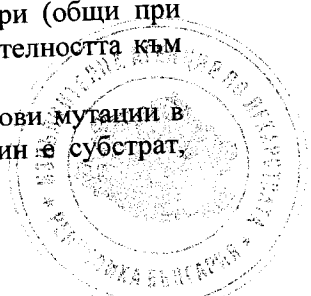
Влияние върху чревната флора при хора

След перорално приложение на моксифлоксацин при доброволци са наблюдавани следните промени в чревната флора: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., и *Klebsiella* spp. са редуцирани, както и анаеробите *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. *Bacteroides fragilis* е повишил броя си. Тези промени се възстановяват в нормалните стойности до две седмици.

Механизъм на резистентност

Механизмите на резистентност, които инактивират пеницилини, цефалоспорини, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини не взаимодействат с антибактериалната активност на моксифлоксацин. Други механизми на резистентност, като защитни бариери (обща при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмите на излизане могат да повлияят чувствителността към моксифлоксацин.

In vitro резистентност към моксифлоксацин се развива постепенно чрез точкови мутации в двете тип II топоизомеразы, ДНК гираза и топоизомераза IV. Моксифлоксацин е субстрат,



който трудно преминава чрез механизмите за активно навлизане при Грам-положителните микроорганизми.
Кръстосана резистентност е наблюдавана с други хинолони. Обаче, тъй като моксифлоксацин инхибира двете топоизомеразы II и IV с подобна активност при Грам-положителните бактерии, тези бактерии могат да са резистентни към други хинолони, но чувствителни към моксифлоксацин.

Ин витро данни за чувствителност

EUCAST клинични критични концентрации (MIC) за моксифлоксацин (31.01.2006):

Микроорганизъм	чувствителен	резистентен
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1,0 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1,0 mg/l
<i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1,0 mg/l
Гранични стойности, несвързани с определен вид (Non-species related breakpoints)*	≤ 0,5 mg/l	> 1,0 mg/l

* Гранични стойности, не-свързани с определен вид (Non-species related breakpoints), са определени предимно въз основа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни и са независими от минималните инхибиращи концентрации при отделните микроорганизми. Те се използват само при видове, за които не са представени специфични гранични стойности и не се използват при видове, където трябва да се определят критериите за интерпретация (Грам-отрицателни анаероби).

Институтът за клинични и лабораторни стандарти (CLSI) официално определи граничните стойности NCCLS, които са представени в таблицата по-долу за изследване MIC (mg/l) или изследване на диск дифузионен метод (диаметър на зоната [mm]) с помощта на 5-µg диск с моксифлоксацин.

Институтът за клинични и лабораторни стандарти представя гранични MIC и диск дифузионни гранични стойности за аероби (M100-S17, 2007) и MIC гранични за анаероби (M11-A7, 2007)

Микроорганизъм	чувствителен	междинна	резистентен
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1,0 mg/l	2 mg/l	≥ 0,5 mg/l
	≥ 18 mm	15 – 17 mm	≤ 14 mm
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 1 mg/l	=	=
	≥ 18 mm	=	=
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	1 mg/l	≥ 2,0 mg/l
	≥ 24 mm	21 – 23 mm	≤ 20 mm
Анаероби	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

Разпространението на придобитата резистентност може да варира в различните географски зони и с времето за избрани видове, желателно е наличие на локална информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. При необходимост, трябва да бъде потърсен експертен съвет, когато локалната резистентност е такава, че наличието на етиологичният агент при няколко типа инфекция е съмнително.



Общо чувствителни видове

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (methicilin-чувствителен)

Streptococcus agalactiae (group B)

*Streptococcus milleri group** (*S. anginosus*, *S. constellatus* u *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (group A)

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

*Klebsiella pneumoniae**^{#h}

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Анаеробни микроорганизми

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Prevotella spp. *

Други микроорганизми

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

Coxiella burnettii

Legionella pneumophila

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Видове за които придобитата резистентност може да е проблем

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Staphylococcus aureus⁺ (метицилин- резистентен)

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**⁺

Резистентни микроорганизми

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Pseudomonas aeruginosa

* Активността е задоволително демонстрирана на чувствителни щамове при клинични проучвания на одобрени клинични показания.

ESBL-произвеждащи щамове са обикновено резистентни към флуорохинолони

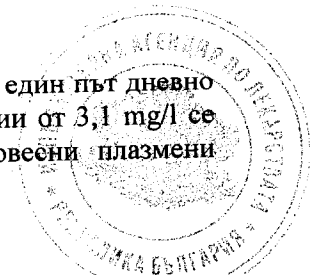
+ Честота на резистентност >10% в повечето страни

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение моксифлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно. Абсолютната бионаличност представлява приблизително 91%.

Фармакокинетиките са линейни при еднократна доза 50 – 800 mg и до 600 mg един път дневно за повече от 10 дни. След 400 mg перорална доза максималните концентрации от 3,1 mg/l се постигат от 0,5 – 4 h след приложение. Пиковите и постоянните равновесни плазмени



концентрации (400 mg един път дневно) са съответно 3,2 и 0,6 mg/l. Равновесната концентрация експозицията при дозиране е приблизително 30% по-висока в сравнение с първата доза.

Разпределение

Моксифлоксацин се разпределя бързо към екстраваскуларното пространство; след доза от 400 mg е установена AUC 35 mg.h/l. Наличният обем за разпределение в равновесна концентрация (Vss) е приблизително 2 l/kg. Експериментите *екс виво* и *ин витро* показват свързване с протеин приблизително 40-42%, независимо от концентрацията на лекарството. Моксифлоксацин се свързва главно със серумния албумин.

Следните пикови концентрации (геометрична стойност) са установени след перорално приложение на еднократна перорална доза 400 mg моксифлоксацин:

Тъкан	Концентрация	Място: Плазма отношение
Плазма	3,1 mg/l	-
Слюнка	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Мехурна течност	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Бронхиална мукоза	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Алвеоларни макрофаги	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Течност, покриваща епитела	20,7 mg/l	5 - 7
Максиларен синус	7,5 mg/kg	2,0
Етмоидален синус	8,2 mg/kg	2,1
Полипи в носа	9,1 mg/kg	2,6
Интерстициална течност	1,0 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}
Женска полова система*	10.2 ⁴ mg/l	1.72 ^{2,4}

*интравенозно приложение на еднократна доза от 400 mg

- 1 - 10 h след приложение
- 2 - несвързана концентрация
- 3 - от 3 h до 36 h след доза
- 4 - в края на инфузията

Метаболизъм

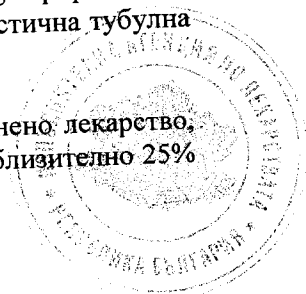
Моксифлоксацин е подложен на биотрансформация фаза II и се екскретира чрез бъбреци и жлъчка/изпражнения като непроменено лекарство, както и под формата на компонент, съдържащ сяра (M1) и като глюкуронид (M2). M1 и M2 са микробиологично неактивни метаболити, характерни за хората.

При клинични проучвания I фаза и *ин витро* проучвания не са наблюдавани метаболитни фармакокинетични взаимодействия с други лекарства, подложени на биотрансформация фаза I, използващи цитохром P-450 ензими. Няма данни за окислителен метаболизъм.

Елиминиране:

Моксифлоксацин се елиминира от плазмата с краен елиминационен полуживот приблизително 12 часа. Стойността на общият телесен клирънс след еднократна доза от 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. Бъбречният клирънс, възлизащ на 24 - 53 ml/min предполага частична тубулна реабсорбция на лекарството от бъбреците.

След доза от 400 mg, възстановяване в урината (приблизително 19% непроменено лекарство, приблизително 2,5% за M1 и приблизително 14% за M2) и изпражненията (приблизително 25%



непроменено лекарство, приблизително 36% за M1 и не се установява M2), общо приблизително 96%.

Едновременното приложение на моксифлоксацин с ранитидин или пробенецид не променя бъбречния клирънс на лекарството.

По-високи плазмени концентрации са наблюдавани при здрави доброволци с ниско телесно тегло (като жени) и при доброволци в напреднала възраст.

Фармакокинетичните свойства на моксифлоксацин не са значително различни при пациенти с бъбречно увреждане (включително креатининов клирънс $>20\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). Тъй като бъбречната функция се намалява, концентрацията на метаболит M2 (глюкуронид) се повишава с фактор 2,5 (креатининов клирънс $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)

Въз основа на фармакокинетичните проучвания, проведени до сега при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child Pugh A, B), не е възможно да се определят дали има различия в сравнение със здрави доброволци. Увредената чернодробна функция е свързана с продължителна експозиция с M1 в плазмата, докато експозицията с лекарството е сравним с експозицията при здрави доброволци. Няма достатъчно опит с клиничната употреба на моксифлоксацин при пациенти с увредена чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефектите върху хемопоезичната система (леко понижаване на броя на еритроцитите и тромбоцитите) са наблюдавани при плъхове и маймуни. Както при другите хинолони, хепатотоксичност (повишени чернодробни ензими и вакуолна дегенерация) е наблюдавана при плъхове, маймуни и кучета. При маймуни е наблюдавана токсичност върху ЦНС (гърчове). Тези ефекти са наблюдавани само след лечение с високи дози или след продължително лечение с моксифлоксацин.

Моксифлоксацин, както другите хинолони, е генотоксичен в *in vitro* тестове с използването на бактерии или клетки от бозайници. Тези ефекти могат да се обяснят с взаимодействието с гиразата в бактериите и – при по-високи концентрации - с взаимодействието с топоизомераза II в клетките на бозайници, могат да се определят прагови концентрации за генотоксичност. При *in vivo* тестове няма данни за генотоксичност, независимо от факта че са използвани много високи дози моксифлоксацин. По този начин могат да се установят достатъчни граници на безопасност на терапевтичната доза при хора. Моксифлоксацин не е канцерогенен в проучвания при плъхове.

Много хинолони са фоточувствителни и могат да индуцират фототоксични, фотомутагенни и фотоканцерогенни ефекти. Обратно на това, моксифлоксацин е доказано, че няма фототоксични и фотогенотоксични свойства, когато е изследван в обширна програма на *in vitro* и *in vivo* проучвания. При същите условия други хинолони също предизвикват ефекти.

Във високи концентрации, моксифлоксацин е инхибитор на бързата компонента на бавното възстановяване на калиевата помпа на сърцето и може да причини удължаване на QT-интервала. Токсикологични проучвания на кучета с перорална доза $\geq 90\text{ mg}/\text{kg}$, водещи до плазмени концентрации $\geq 16\text{ mg}/\text{kg}$ причиняват удължаване на QT-интервала, но не аритмия. Само след приложение на много високи кумулативни интравенозни дози 50 пъти по-високи от дозата при хора ($>300\text{ mg}/\text{kg}$), водещи до плазмена концентрация $\geq 200\text{ mg}/\text{l}$ (повече от 40-кратно увеличение на терапевтично ниво), са наблюдавани обратими, не-фатални камерни аритмии.



Хинолоните са известни, че причиняват увреждания на хрущяла на големите свързващи стави при недоносени животни. Най-ниската перорална доза на моксифлоксацин, причиняваща токсичност на ставите при млади кучета е 4 пъти по-висока от максималната препоръчителната терапевтична доза 400 mg (за 50 kg телесно тегло) върху база mg/kg, с плазмени концентрации 2 до 3 пъти по-високи от максималната терапевтична доза.

Изследванията за токсичност при плъхове и маймуни (повторно дозиране до 6 месеца), не показват данни за токсичност за очите. При кучета високите перорални дози (≥ 60 mg/kg) водят до плазмени концентрации ≥ 20 mg/l, причиняват промени в електроретинограмата и в изолирани случаи до атрофия на ретината.

Проучвания върху репродукцията, извършени при плъхове, зайци и маймуни показват преминаване на моксифлоксацин през плацентата. Проучванията при плъхове (перорално и интравенозно) и маймуни (перорално) не представят доказателства за тератогенност или увреждане на фертилитета след приложение на моксифлоксацин. Леко повишена честота на малформации на прешлени и ребра са наблюдавани при зародишите на зайци, но само при доза (20 mg/kg i.v.), което е свързано с тежка токсичност за майката. Няма повишаване на честотата на абортите при маймуни и зайци с човешки терапевтични плазмени концентрации. При плъхове е установено понижаване на телесното тегло на плода, по-голям брой аборти, леко повишена продължителност на бременността и повишена спонтанна активност при някои от потомството от двата пола, при употреба на дози, които са 63 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза в mg/kg телесно тегло в сравнение с човешката терапевтична доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
лактоза монохидрат
магнезиев стеарат.

Филмово покритие

Хипромелоза
макрогол 4000
железен оксид (E172)
титанов диоксид (E171).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери полипропилен/алуминий

Да се съхранява при температура под 25 °C.
Да се съхранява в оригинална опаковка.



Блистери алуминий/алуминий
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Картонена кутия, съдържаща безцветни или бели матови полипропилен/алуминиеви блистери: филмираните таблетки се предлагат в опаковки по 5, 7, 10 таблетки.

Опаковки за болници 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10) филмирани таблетки или в опаковки 80 (5x16) или 100 (10x10) филмирани таблетки.

Блистери алуминий/алуминий, опаковка по една таблетка в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-12107/04.01.2006
20000430/04.01.2006

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

04 януари 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2009

