

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кръпка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-5271</u> , <u>25.06.09</u>
Одобрено: <u>35/140409</u>

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 моксифлоксацинов хидрохлорид (*moxifloxacin hydrochloride*).

1 ml съдържа 1,6 mg моксифлоксацин (*moxifloxacin*) като моксифлоксацинов хидрохлорид (*moxifloxacin hydrochloride*).

Помощни вещества: 250 ml инфузионен разтвор съдържа 34 mmol натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор
Бистър разтвор с жълт цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Авелокс 400 mg инфузионен разтвор е показан за лечение на:

- придобита в общността пневмония (Community acquired pneumonia-CAP);
- усложнени инфекции на кожата и кожните структури (Complicated skin and skin structure infections-cSSI) (вж. точка 4.4), причинени от бактерии, чувствителни на моксифлоксацин при пациенти, нуждаещи се от първоначално парентерално лечение.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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.

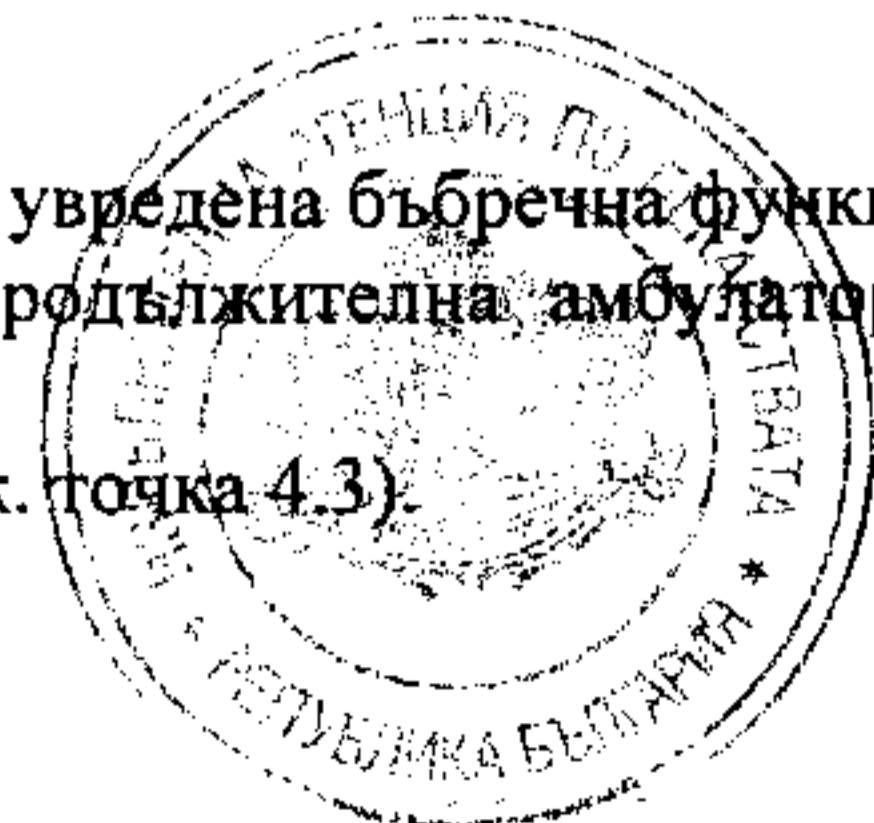
В клинични изпитвания повечето пациенти преминават към перорално лечение в рамките на 4 дни (CAP) или 6 дни (cSSI). Препоръчителната обща продължителност на интравенозното и перорално лечение е 7 - 14 дни за CAP и 7 - 21 дни за усложнени инфекции на кожата и кожните структури.

Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти с леко до тежко увредена бъбречна функция или при пациенти на продължителна 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).

Други специални популации



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

Деца под 18 годишна възраст

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

Начин на приложение

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

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

Препоръчителната доза (400 mg един път дневно) и продължителност на лечение за лекуваната индикация не следва да се надвишават.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към моксифлоксацин, други хинолони или към някое от помощните вещества.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).
- Деца и подрастващи.
- 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 приемане на моксифлоксацин, изразяващи се в удължаване на QT интервала. По причини свързани с безопасността на препарата, моксифлоксацин е противопоказан при пациенти с:

- вродено или документирано придобито състояние на удължен QT интервал;
- електролитни нарушения, 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 горна пределна граница (Upper Limit of Normal-ULN).

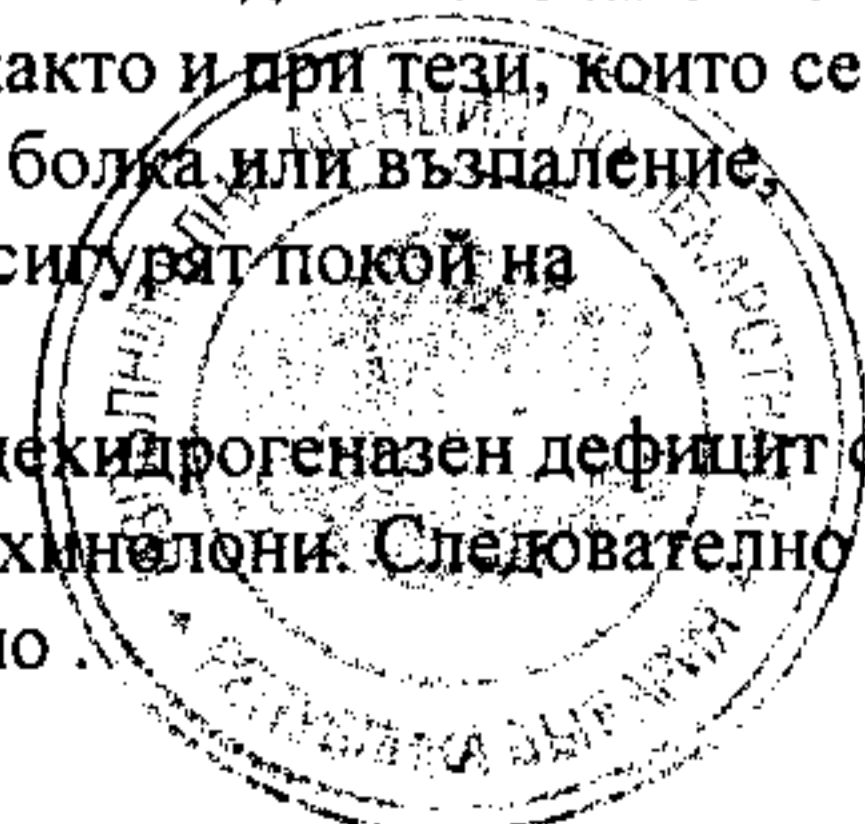
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Моксифлоксацин инфузионен разтвор е само за интравенозно приложение. Интраартериално приложение следва да се избягва, тъй като предклиничните проучвания показват възпаление на периаартериалната тъкан след такова приложение.
- Установено е, че моксифлоксацин удължава при някои пациенти QTc интервала на електрокардиограмата. При клинични изпитвания с перорален моксифлоксацин, приеман в доза 400 mg един път дневно, средната (\pm SD) QTc промяна е 6 msec (\pm 26) в ден 3 след дозирането (n = 787). При клинични изпитвания с интравенозен моксифлоксацин, инфузиран за 60 минути при лечение на CAP, средната (\pm SD) QTc промяна е 10 msec (\pm 22) в ден 1 след дозирането (n = 506) и 6 msec (\pm 26) в ден 3 след дозирането (n = 596). Тъй като жените са с по-удължен изходен QTc интервал в сравнение с мъжете, те могат да бъдат по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc интервала. Пациентите в старческа възраст също могат да бъдат по-податливи на свързани с медикамента ефекти върху QT интервала. Лечение, което може да намали нивата на калий или да индуцира клинично значима брадикардия следва да се използва внимателно при пациенти, получаващи моксифлоксацин.

Моксифлоксацин следва да се използва внимателно при пациенти с текущи проаритмични състояния (особено жени и пациенти в старческа възраст), като остра миокардна исхемия или удължаване на QT, тъй като това може да доведе до повишен риск от камерни аритмии (вкл. torsade de pointes) и сърдечен арест (вж. също точка 4.3). Големината на QT удължаването може да нарасне с повишаване скоростта на инфузията и с повишаване на плазмените концентрации на медикамента. Поради това препоръчителната продължителност на инфузията (60 минути) не следва да се скъсява и препоръчителната доза да не се надвишава.

Интравенозното лечение следва да се започва внимателно и пациентите да бъдат внимателно наблюдавани. Ако по време на лечение с моксифлоксацин се появят прояви или симптоми, които могат да имат връзка със сърдечна аритмия, лечението следва да бъде прекратено и да се направи ЕКГ.

- Има съобщения за свръхчувствителност 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).
- При приложение на моксифлоксацин има съобщения за случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещи до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност (вж. 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.
- 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 незабавно да се обърнат към своя лекар преди да продължат лечението при поява на кожни и/или лигавични реакции.
- Известно е, че хинолоните отключват гърчови състояния. Следва да се използват внимателно при пациенти с увреждания на ЦНС, при които може да има предразположение към гърчове или по-нисък праг на появата на гърчове.
- Има съобщения за свързана с антибиотици диария (antibiotic associated diarrhoea-AAD) и свързан с антибиотиците колит (antibiotic-associated colitis-AAC), вкл. псевдомембранозен колит и свързана с *Clostridium difficile* диария, при употреба на широкоспектърни антибиотици, включително моксифлоксацин, 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 развиват 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. Следва да се предприемат последващи мерки за контрол на инфекцията, за да се намали риска от предаването ѝ. Лекарства, потискащи перисталтиката са противопоказани при пациенти с тежка диария.
- 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.
- Моксифлоксацин следва да се използва внимателно при пациенти с миастения гравис, тъй като симптоматиката може да се влоши.
- При лечение с хинолони, включително моксифлоксацин, могат да се наблюдават възпаление и скъсване на сухожилия, особено 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 и да осигурят покой на засегнатия(тите) крайник(ци).
- 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.



- При поява на смущения в зрението или каквито и да е ефекти върху очите, незабавно трябва да се потърси консултация с офталмолог.
- Установено е, че хинолоните предизвикват при пациенти реакции на фоточувствителност. Проучвания обаче са показали, че моксифлоксацин е с по-малък риск за индуцирането на фоточувствителност. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват въздействието на УВ лъчи, или продължително излагане на интензивна и/или силна слънчева светлина по време на лечение с моксифлоксацин.
- Клиничната ефикасност на моксифлоксацин при лечение на тежки изгаряния, фасциити, тежки абсцеси и инфекции на диабетното стъпало с остеомиелит не е установена.
- Това лекарство съдържа 787 mg (приблизително 34 mmol) натрий за доза. Да се има пред вид при пациенти с контролирана диета.
- Лечението с моксифлоксацин може да повлияе на изследване с култура съдържаща *Mycobacterium* spp. като потисне бактериалния растеж и доведе до фалшиво отрицателни резултати.
- 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. част 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 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 моксифлоксацин е противопоказан при пациенти, лекувани с тези лекарства (вж. също точка 4.3):

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

След повторно дозиране при здрави доброволци, моксифлоксацин повишава C_{max} на дигоксин приблизително с 30% без да се засегне AUC или постоянните нива. Не са необходими предпазни мерки при използване с дигоксин.

В проучвания с диабетици доброволци, 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. Въпреки това, обаче, наблюдаваните промени във фармакокинетиката на глибенкламид не водят до промени в неговите фармакодинамични параметри (ниво на кръвната захар, инсулин). Следователно наблюдаваното взаимодействие между глибенкламид и моксифлоксацин не е клинично значимо.

Промени на INR

Има съобщения за голям брой случаи на повишаване на пероралната антикоагулантна активност при пациенти, приемащи антибактериални препарати, специално флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и някои цефалоспорини. Инфекциозните и възпалителни състояния, 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 смущенията в INR (международно нормализирано съотношение). Предпазна мярка е по-честото мониториране на INR. Ако е необходимо дозировката на пероралния антикоагулант би следвало да бъде съответно коригирана.

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

In vitro проучвания с човешки P-450 ензими потвърждават тези данни. Като се имат пред вид тези резултати малко вероятно е да съществува метаболитно взаимодействие чрез P-450 ензимите.

Взаимодействие с храна

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

4.6 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 на млади животни и обратимите ставни увреждания при деца провеждали лечение с някои флуорохинолони, моксифлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма данни от кърмещи жени. Предклиничните данни показват, че малки количества моксифлоксацин се секретират в кърмата при хора. При липсата на данни от 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).

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 способността на пациентите да шофират или да работят с машини поради реакции от страна на ЦНС (напр. замаяване, вж. точка 4.8) или остро настъпила и краткотрайна загуба на съзнание (синкоп, вж. 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 интравенозно или перорално, групирани по честота.

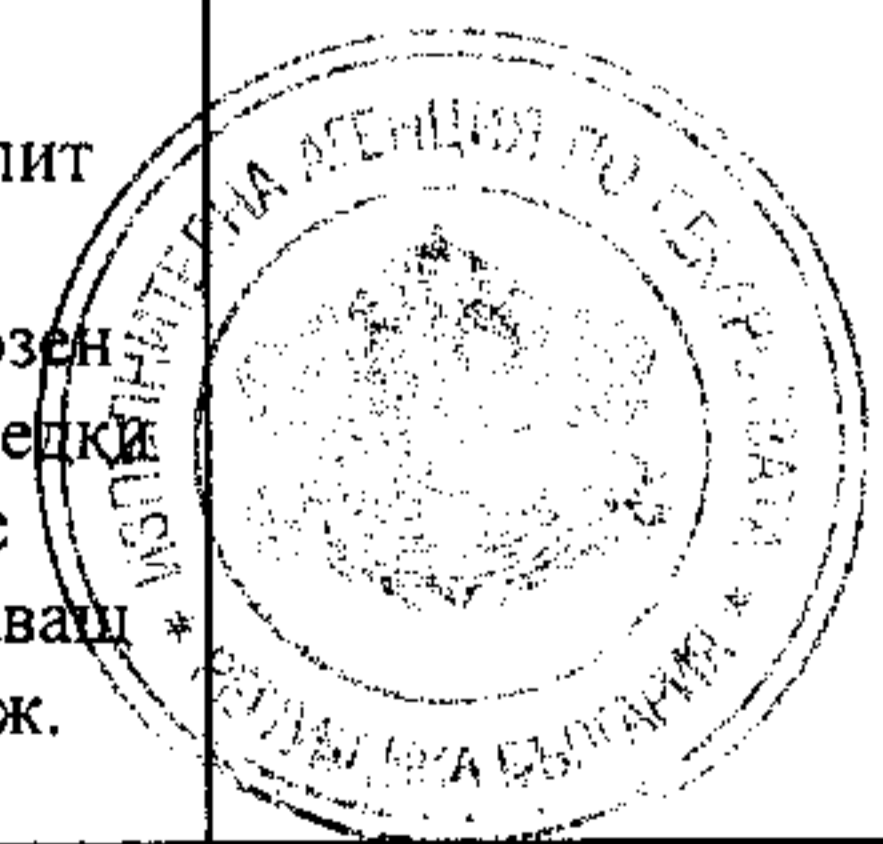
Освен гадене и повръщане, всички нежелани реакции са наблюдавани с честота под 3%.



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 инфекстации	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 кулминираща в себезастрашаващо поведение) Халуцинации	Деперсонализация Психични реакции (потенциално кулминираща 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 аугезия) 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 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 животнозастрашаващи 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 трансаминази	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 Суша 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	Тендонит (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 мястото на приложение	Реакции от мястото на инжектиране и инфузиране	Общо неразположение (предимно астения или умора) Болезнени състояния (вкл. болка в гърба, гърдите, таза и крайниците) Изпотпяване (Тромбо-) флебит в мястото на инфузиране	Оток	

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



Чести: Повишени стойности на гама-глутимал трансфераза.
Нечести : Камерни тахиаритмии, 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 гърчове (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: преходна загуба на зрение, хипернатриемия, хиперкалциемия, хемолиза, рабдомиолиза, реакции на фотосенсибилизация (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма специфични предпазни мерки, които да се препоръчат след случайно предозиране. Следва да се започне общо симптоматично лечение. 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 рано при абсорбцията може да е полезно за предпазване от прекомерно повишаване на системното въздействие на моксифлоксацин в случаи на перорално предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хинолонови антибактериални средства, флуорохинолони

АТС код: J01MA 14

Механизъм на действие

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

Моксифлоксацин потиска бактериалния тип II топоизомераза (DNA гираза и топоизомераза IV) необходими за бактериалната ДНК репликация, транскрипция и възстановяване. Изглежда C8-мегокси група допринася за усилване на активността намалената селекция на резистентни мутации на Грам-положителни бактерии в сравнение с C8-H групата. Наличието на голям бициклоаминов заместител на C-7 позиция предотвратява активния ефлукс, свързан с *norA* или *pmrA* гените наблюдавани при определени Грам-положителни бактерии.

Фармакокинетика/фармакодинамика

Фармакодинамичните проучвания показват, че моксифлоксацин притежава бактерицидно действие, зависещо от концентрацията. Минималните бактерицидни концентрации (МВС) обикновено са в границите на минималните потискащи концентрации (MIC).

Определени фармакокинетични/фармакодинамични параметри имат прогностична стойност за клиничната ефикасност на антибиотиците. При хинолони и при пациенти, нуждаещи се от хоспитализация, отношение AUC/MIC_{90} по-голямо от 125 и отношение C_{max}/MIC_{90} 8-10 са с прогностична стойност за благоприятно клинично повлияване. При пациенти с придобити в обществото пневмококови инфекции тези допълнителни параметри обикновено са с по-ниски стойности, напр. отношение AUC/MIC_{90} по-голямо от 30-40 е с благоприятна прогностична стойност за клинично повлияване. Следната таблица предлага съответните ФК/ФД допълнителни параметри за интравенозно и перорално приложение на 400 mg моксифлоксацин, изчислени въз основа на данните за еднократно приложение:

Начин на приложение	интравенозно		перорално	
	Параметър (медиана)	AUC/MIC ₉₀ (h)	C _{max} /MIC ₉₀ ^{a)}	AUC/MIC ₉₀ (h)
MIC ₉₀ 0,125 mg/l	313	32,5	279	23,6
MIC ₉₀ 0,25 mg/l	156	16,2	140	11,8

a) 1 час инфузия

Механизъм на резистентност

In vitro резистентност към моксифлоксацин се развива при поэтапен процес чрез мутации на мишената при тип II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV. Моксифлоксацин е слаб субстрат за активен ефлукс механизъм при Грам-положителни организми.

Други механизми на резистентност като бариери срещу преминаване (чести при *Enterobacteriaceae*) и ефлукс механизми също могат да повлияят чувствителността на моксифлоксацин. Механизмите на резистентност, които инактивират пеницилините, цефалоспорините, аминогликозидите, макролидите и тетрациклините не влияят на антибактериалната активност на моксифлоксацин.

Наблюдава се кръстосана резистентност с други флуорохинолони. Тъй като моксифлоксацин, обаче потиска еднакво активно топоизомераза II и IV при някои Грам-положителни бактерии, тези бактерии могат да се окажат резистентни към други хинолони, но чувствителни на моксифлоксацин.

Гранични нива

EUCAST клинични MIC граници за моксифлоксацин (31.01.2006):

Микроорганизъм	Чувствителен	Резистентен
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 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 mg/l
<i>H. influenzae</i> and <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Несвързани видово граници*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Несвързаните видово граници 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 не са получили видово специфична граница и не се използват при видове, където критериите за интерпретиране предстои да бъдат определени (Грамм-отрицателни анаероби).

На таблицата по-долу са представени границите на Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI), бивш NCCLS за изследване на MIC (mg/l) или изследване с дискова дифузия (диаметър на зоната [mm]) с 5-µg моксифлоксацин диск.

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI) MIC и диск дифузия прагови стойности за *Staphylococcus* spp. и възквателни микроорганизми (M100-S17, 2007) и MIC прагова стойност за анаероби (M11-A7, 2007):

Микроорганизми	Чувствителни	Междинни	Резистентни
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15 - 17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21 - 23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Анаероби	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

Микробиологична чувствителност

Разпространението на придобитата 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 търси експертен съвет при разпространение на местната резистентност поставящи под въпрос използването на продукта дори поне при някои видове инфекции.

Обикновено чувствителни видове
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * (чувствителни на метицилин) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Група В) <i>Streptococcus milleri</i> група* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> и <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Група А)
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella</i> spp.*
<u>“Други” микроорганизми</u> <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</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>Staphylococcus aureus</i> (метицилин резистентни) ⁺
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
Организми с наследена резистентност
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Активността е задоволително демонстрирана на чувствителни щамове при клинични проучвания на одобрени клинични показания. [#] ESBL-продуциращи щамове са често резистентни на флуорохинолони ⁺ Честота на резистентност > 50% в една или повече страни

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

След еднократна 400 mg интравенозна едночасова инфузия, пикови плазмени концентрации от приблизително 4,1 mg/l са били наблюдавани в края на инфузията, съответстващо на средно повишаване от приблизително 26% в сравнение с повишаването след перорално приложение (3,1 mg/l). AUC стойността от 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 пациенти не се налага коригиране на дозата за възраст и пол при интравенозно прилаган моксицолксацин

Фармакокинетиката е линейна в диапазона 50 – 1200 mg при 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 равновесно състояние е приблизително 2 l/kg. При експерименти *in vitro* и *ex vivo* свързването с протеини е приблизително 40-42%, независимо от концентрацията на лекарството.

Моксифлоксацин се свързва главно със серумния албумин.

Следните пикови концентрации (геометрична средна стойност) се наблюдават след интравенозно (горната част) и перорално (долната част) приложена доза 400 mg моксифлоксацин:

Тъкан	Концентрация (i.v.)	Място: Плазма отношение (i.v.)
Плазма	4,1 mg/l	-
Слюнка	5,0 mg/l	0,82 - 1,37
Течност в блистер	1,75 ¹ mg/l	1,7 ¹
Интерстициална течност	1,0 ² mg/l	0,8 - 2,5 ^{2,3}
Тъкан	Концентрация (перорално)	Място: Плазма отношение (перорално)
Плазма	3,1 mg/l	-
Слюнка	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Течност в блистер	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Бронхиална лигавица	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Алвеоларни макрофаги	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Епителна течност	20,7 mg/l	5 - 7
Интерстициална течност	1,0 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}

¹ 10 h след приложение

² несвързана концентрация

³ от 3 h до 36 h след дозиране

Метаболизъм

Моксифлоксацин е подложен на биотрансформация фаза II и се екскретира чрез бъбреци и жлъчка/изпражнения като непроменено лекарство, както и под формата на серно съединение (M1) и глюкуронид (M2). M1 и M2 са единствените метаболити от значение при хора, като и двата са микробиологично неактивни.

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

Елиминиране:

Моксифлоксацин се елиминира от плазмата и слюнката с терминален полужив приблизително 12 часа. Средният общи телесен клирънс след еднократна доза от 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. След 400 mg интравенозна инфузия възстановяването на непроменен медикамент от урината е приблизително 22% и от фекалии приблизително 26%. Възстановяването на дозата (непроменен медикамент и метаболити) общо достига 98% след интравенозно приложение на медикамента. Бъбречният клирънс е около 24 – 53 ml/min, което предполага частична тубуларна реабсорбция на лекарството от бъбреците. Едновременното приложение на моксифлоксацин с ранитидин и пробенецид не променя бъбречния клирънс на лекарството.

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 M2 метаболита (глюкоронид) нарастват с фактор 2,5 (при креатининов клирънс < 30 ml/min/1.73 m²).

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 се свързва с по-продължително въздействие на M1 в плазма, докато въздействието на медикамента е сравнимо с това при здрави доброволци. Няма достатъчно опит с клинично приложение на моксифлоксацин при пациенти с увредена чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Моксифлоксацин, както останалите хинолони, е генотоксичен в изследвания *in vitro* с използването на бактерии или клетки от бозайници. Тъй като тези ефекти могат да се обяснят с взаимодействието с гираза 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 изследвания *in vivo* не са установени данни за генотоксичност, независимо от факта, че са използвани много високи дози моксифлоксацин. По този начин могат да се установят достатъчни граници на безопасност за 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. Противно на това за моксифлоксацин е доказано, че не е фототоксичен и фотогенотоксичен, когато е изследван в обстойна програма с проучвания *in vitro* и *in vivo*. При същите условия други хинолони предизвикват ефекти.

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

Известно е, че хинолоните, включително моксифлоксацин, причиняват лезии върху хрущяла на големите свързващи стави при недоносени животни.

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

Проучвания върху репродукцията, извършени на 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 дрешлени и ребра са наблюдавани при зародишите на зайци, но само при доза (20 mg/kg i.v.), която се свързва с тежка токсичност за майката. Няма повишена честота на аборти при маймуни и зайци при терапевтични плазмени концентрации за хора. При плъхове е установено понижаване на телесното тегло на плода, повишени аборти, леко удължаване бременността и повишена спонтанна активност при някои от потомството от двата пола при дози, които са 63 пъти по-високи от максималната предпоръчвана доза на база mg/kg телесно тегло с плазмени концентрации в диапазона на терапевтичната доза за хора.

След интраартериално инжектиране са наблюдавани възпалителни промени, включващи периартериалните меки тъкани, което показва, че интраартериалното приложение на моксифлоксацин трябва да се избягва.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

Установено е, че следните инфузионни разтвори са несъвместими с моксифлоксацин инфузионен разтвор:

Натриев хлорид 10% и 20% разтвори.
Натриев бикарбонат 4,2% и 8,4% разтвори.

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.
Стъклена 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 в хладилник или да се замразява. При съхранение при ниски температури могат да се образуват преципитати, които се разтварят на стайна температура.

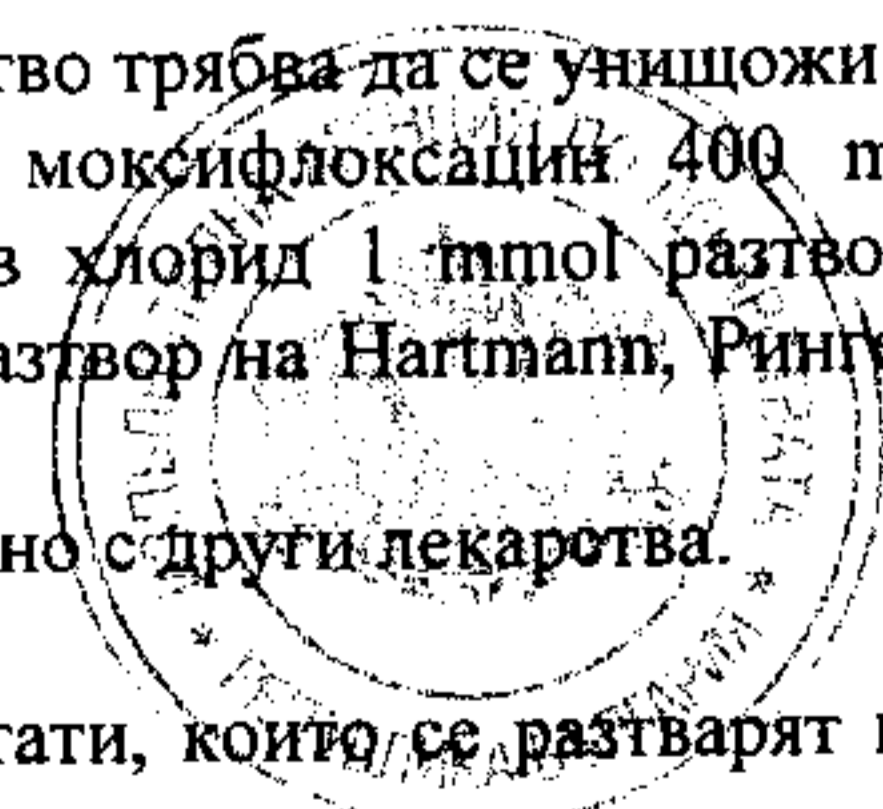
6.5 Данни за опаковката

Полиолефинови сакове с полипропиленово място за приложение, запечатани в опаковка от алуминиево фолио. Опаковка от 250 ml се предлага в опаковки по 5 и 12 сака.
Бутилки с от безцветно стъкло (тип 2) с хлоробутил гумена запушалка. Бутилката от 250 ml се предлага в опаковки по 1 и 5 бутилки.

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. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи. Установено е, че следните инфузионни разтвори са съвместими с моксифлоксацин 400 mg инфузионен разтвор: вода за инжекции, натриев хлорид 0,9%, натриев хлорид 1 mmol разтвор, глюкоза 5%/10%/40%, Xylitol 20%, разтвор на Рингер, натриев лактат (разтвор на Hartmann, Рингер разтвор лактат). 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 в хладилник.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-8394/18.12.2003 (Per. № 20030752)

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

30.11.2003 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2009

