

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Авелокс 400 mg/250 ml раствор за инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 шише од 250 ml содржи 400 mg моксифлоксацин (како хидрохлорид).
1 ml содржи 1.6 моксифлоксацин (како хидрохлорид).

Помошна состојка со познато дејство: 250 ml раствор за инфузија содржи 787 mg (34 mmol) натриум.

Листата на помошни состојки е во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инфузија.
Бистар, жолтеникав раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Авелокс е индициран за лекување на:

- вонболничка пневмонија (CAP)
- комплицирани инфекции на кожата и кожните структури (cSSSI)

Моксифлоксацин треба да се употребува само кога антибактериски лекови кои вообичаено се препорачуваат за иницијален третман на овие инфекции се несоодветни.

Потребно е да се посвети внимание на официјалните упатства за соодветна употреба на антибактериски лекови (антибиотици).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачана доза е 400 mg моксифлоксацин во форма на инфузија, еднаш дневно.

По иницијалниот интравенозен третман може да следи орална терапија со моксифлоксацин 400 mg таблети, кога е клинички индицирано.

Во клинички студии кај повеќето пациенти направена е замена со орална терапија за 4 денови (CAP) или 6 денови (cSSSI). Препорачаното целосно траење на интравенската и оралната терапија е 7-14 денови за CAP и 7-21 ден за cSSSI.

Бубрежни/хепатални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно до тешко нарушување на бубрежната функција или кај пациенти на хронична дијализа т.е. хемодијализа или континуирана амбулантна перитонеална дијализа (види дел 5.2).

Нема доволно податоци за пациенти со нарушена хепатална функција (види дел 4.3).

Други популациони групи

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти и кај пациенти со помала телесна тежина.



Педијатриска популација

Моксифлоксацин е контраиндициран кај деца и адолесценти во раст. Ефикасноста и безбедноста на моксифлоксацин кај деца и адолесценти не е потврдена (види дел 4.3).

Начин на употреба

За интравенска употреба; **континуирана инфузија за време на 60 минути** (види дел 4.4).

Ако е медицински индицирано растворот за инфузија може да се даде преку Т-туба заедно со компатибилен раствор за инфузија (види дел 6.6).

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на моксифлоксацин, на други кинолони, или на било која од помошните состојките на лекот (наброени во делот 6.6).
- Бременост и доење (види дел 4.6).
- Пациенти под 18 годишна возраст.
- Пациенти со историја за болест/нарушување на тетивите поврзано со кинолонски третман.

Во претклиничките испитувања и испитувања кај луѓе забележани се промени на ЕКГ во форма на продолжување на интервалот QT. Затоа моксифлоксацин е контраиндициран кај пациенти со:

- вродена или стекната пролонгација на интервалот QT,
- електролитно нарушување, особено некорегирана хипокалемија,
- клинички значајна брадикардија,
- клинички значајна инсуфициенција на срцето со намалена истисна фракција на левата комора,
- историја на симптоматски аритмии.

Моксифлоксацин не смее да се употребува истовремено со лекови што го продолжуваат интервалот QT (види дел 4.5).

Поради недостаток на податоци моксифлоксацин е исто така контраиндициран кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб (Child Pugh C) и кај пациенти со пет пати повисоки вредности од горната дозволена граница на трансаминазите.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Употребата на моксифлоксацин треба да се избегнува кај пациенти кои имале сериозни несакани реакции во минатото кога користеле лекови што содржат кинолон или флуорокинолон (види дел 4.8). Третманот на овие пациенти со моксифлоксацин треба да започне само во отсуство на алтернативни опции за третман и по внимателна проценка на користа / ризикот (види исто така дел 4.3).

Користа од лекувањето со моксифлоксацин особено за инфекции со низок степен на сериозност, треба да биде во согласност со информацијата содржана во делот на мерки на претпазливост и предупредувања.

Пролонгирање на QTc интервалот и потенцијално клинички состојби поврзани со пролонгирање на QTc

Моксифлоксацин го продолжува QTc интервалот на ЕКГ кај некои пациенти. Магнитудата на пролонгацијата на QT интервалот може да се зголеми со зголемување на плазма концентрациите поради брза интравенска инфузија. Заради тоа, времетраењето на инфузијата не треба да биде пократко од препорачаните 60 минути, а интравенската доза од 400 mg, еднаш дневно не смее да се надмине. За повеќе информации погледни подолу и види во делот 4.3 и 4.5.



Лекувањето со моксифлоксацин треба да се прекине, ако во текот на третманот се појават знаци или симптоми кои може да се поврзат со срцева аритмија, со или без ЕКГ наод.

Моксифлоксацин треба да се употребува внимателно кај пациенти со било каква состојба на предиспонираност кон срцеви аритмии (пр. акутна миокардна исхемија), затоа што тоа може да доведе до зголемен ризик за развој на вентрикуларни аритмии (вклучувајќи и *torsade de pointes*) и ненадеен прекин на срцевата работа (cardiac arrest). Види во делот 4.3 и 4.5.

Моксифлоксацин треба да се употребува со внимателност кај пациенти кои земаат лекови што го намалуваат нивото на калиумот. Види исто во делот 4.3 и 4.5.

Моксифлоксацин треба да се употребува со внимателност кај пациенти кои земаат лекови поврзани со клинички значајна брадикардија. Види исто во делот 4.3.

Жените и постарите пациенти може да бидат поосетливи на ефектот на лековите што го продолжуваат QT интервалот како моксифлоксацин и затоа кај нив е потребна посебна претпазливост.

Пречувствителност / алергиски реакции

Забележани се реакции на пречувствителност и алергиски реакции веќе по првата доза на моксифлоксацин. Анафилактичките реакции можат да прогредираат до состојба на шок опасен по живот дури и по првата администрација. Во случаи на клинички манифестации на тешка хиперсензитивна реакција лекувањето со моксифлоксацин треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветно лекување (на пример, на шокот).

Тешки хепатални пореметувања

Забележани се случаи на фулминантен хепатитис кој може да доведе до хепатална инсуфициенција (вклучувајќи и смртни случаи) кај пациенти лекувани со моксифлоксацин (види дел 4.8). Пациентите треба да се советуваат да го контактираат својот лекар пред да го продолжат третманот доколку се јават симптоми и знаци на фулминантна хепатална болест како астенија која брзо се развива придружена со жолтица, темна урина, тенденција за крварење или хепатална енцефалопатија.

Ако се појават знаци на нарушена функција на црниот дроб, потребно е да се направат лабораториски испитувања.

Сериозни булозни кожни реакции

Пријавени се случаи на булозни кожни реакции, како Stevens-Johnson синдром или токсична епидермална некролиза, при употреба на моксифлоксацин (види дел 4.8). Пациентите треба да се советуваат веднаш да го контактираат својот лекар пред да го продолжат третманот доколку се јават симптоми и знаци на кожни и/или мукозни реакции.

Пациенти предиспонирани на епилептични напади

Познато е дека кинолоните предизвикуваат епилептички напади. Затоа особено треба да се внимава кај пациенти со оштетувања на централниот нервен систем или со присуство на други ризик фактори, зашто тие може да предизвикаат напади или да го намалат прагот на нивната појава. Во случај на епилептичен напад, терапијата со моксифлоксацин треба да се прекине и да се превземат соодветни мерки.

Пролонгирани, онеспособувачки и потенцијално трајни сериозни несакани реакции

Многу ретки случаи на пролонгирани (кои траеле во континуитет повеќе месеци или години), онеспособувачки и потенцијално трајни сериозни несакани реакции кои влијаат на различни, понекогаш повеќе, органски системи (мускулоскелетни, нервни, психијатриски и на сетилата) се пријавени кај пациенти кои биле на терапија со кинолони и флуорокинолони, независно од нивната возраст и претходно постоечките фактори на ризик. Моксифлоксацин треба веднаш да се прекине при првите знаци или симптоми на било која сериозна несакана реакција и на пациентите треба да им се советува да контактираат со нивниот лекар за совет.



Периферна невропатија

Кај пациенти кои примаат кинолони и флуорокинолони пријавени се случаи на сензитивна или сензомоторна полиневропатија, што резултира со парестезија, хипестезија, дизестезија или слабост. Пациентите на терапија со моксифлоксацин треба да се советуваат да го информираат својот лекар пред да продолжат со лекувањето ако се развијат симптоми на невропатија како што се болка, жарење, пецкање, вкочанетост или слабост за да се спречи развојот на потенцијално трајна состојба. (види дел 4.8)

Психијатриски реакции

Може да се појават психијатриски реакции дури и после првата администрација на кинолони, вклучително и на моксифлоксацин. Во многу ретки случаи депресијата или психотичните реакции напреднале во самоубиствени мисли и са само-повредувачко однесување како обиди за самоубиство (види дел 4.8). Во случај пациентот да развие вакви реакции, моксифлоксацин треба да се прекине и да се спроведат соодветни мерки. Со претпазливост се препорачува употребата на моксифлокацин кај психотични пациенти или кај пациенти со историја на психијатриски болести.



Антибиотик-асоцирана дијареа вклучувајќи и колитис

Во текот на лекувањето со антибиотици со широк спектар, вклучувајќи го и моксифлоксацин пријавена е појава на антибиотик-асоцирана дијареа (ААД) и антибиотик-асоциран колитис (ААК), вклучувајќи и псевдомембранозен колитис и Clostridium difficile-поврзана дијареа, која може да варира по сериозност од умерена дијареа до фатален колитис. Затоа е важно да се земе во предвид оваа дијагноза кај пациенти кои развиваат тешки проливи за време или по употребата на моксифлоксацин. Ако ААД и ААК се суспектни или потврдени треба да се прекине антибактериската терапија, вклучувајќи и моксифлоксацин и веднаш да се започне со соодветни терапевтски мерки. Во прилог, треба да се превземат соодветни мерки за инфективна контрола, за да се намали ризикот за пренос на инфекцијата. Лекови што ја инхибираат перисталтиката се контраиндицирани кај пациенти кои развиваат тешка дијареа.

Пациенти со myasthenia gravis

Моксифлоксацин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со myasthenia gravis, бидејќи симптомите може да се влошат.

Тендинитис, руптура на тетиви

Тендинитис и руптура на тетивата (особено, но не ограничувајќи се на ахиловата тетива), понекогаш билатерални, може да се појават уште во тек на првите 48 часа од започнувањето на третманот со кинолони и флуорокинолони, а а биле пријавени дури и неколку месеци по прекинот на терапијата (види дел 4.3 and 4.8). Ризикот од тендинитис и руптура на тетивите се зголемува кај повозрасни пациенти, пациенти со бубрежно оштетување, пациенти со трансплантација на органи и оние кои истовремено примаат кортикостероиди. Затоа, истовремената употреба на кортикостероиди треба да се избегнува.

При првиот знак на тендинитис (на пример, болан оток, воспаление) терапијата со моксифлоксацин треба да се прекине и да се разгледа алтернативен терапија Зафатените екстремитети треба да бидат соодветно третираны (на пример, имобилизација). Кортикостероидите не треба да се користат ако се појават знаци на тендинопатија

Аортна аневризма и дисекција

Епидемиолошките студии покажале зголемен ризик од аневризма и дисекција на аортата по употреба на флуорокинолони, особено кај постарата популација.

Затоа, флуорокинолоните треба да се користат само по внимателна проценка на корист и ризик, како и по разгледување на други терапевтски опции кај пациенти со позитивна семејна историја на аневризма, или кај пациенти со дијагностицирана постоечка аортна аневризма и / или аортна дисекција, или во присуство на други фактори на ризик, или состојби кои предиспонираат за аортна аневризма и дисекција (пр. Марфанов синдром, васкуларен Елерс-Данлосов синдром, Такајасу артеритис, гигантски клеточен артеритис, Behcet-ова болест, хипертензија, позната атеросклероза).

Во случај на ненадејна абдоминална, градна или болка во грбот, пациентите треба да се советуваат веднаш да се консултираат со лекар во одделот за итни случаи.

Пациенти со бубрежно нарушување

Постари пациенти со ренални пореметувања треба внимателно да го користат моксифлоксацин, ако не можат да обезбедат земање на доволно течности, бидејќи дехидрацијата може да го зголеми ризикот за бубрежна инсуфициенција.

Пореметувања на видот

Ако се појават пречки во видот или други оштетувања на очите, треба веднаш да се консултира офталмолог (види дел 4.7 и 4.8).

Дисгликемија

Како и со сите флуорокинолони и со моксифлоксацин се пријавени нарушувања на нивото на глукозата во крвта, вклучувајќи хипогликемија и хипергликемија. Кај пациентите лекувани со моксифлоксацин, дисгликемија главно се појавила кај постари пациенти со дијабетес, кои



истовремено примаат терапија со орални хипогликемични лекови (пр. сулфониуреа) или со инсулин. Кај пациенти со дијабетес се препорачува внимателно следење на нивото на глюкозата во крвта (види дел 4.8).

Превенција од фотосензитивни реакции

Докажано е дека кинолоните предизвикуваат фотосензитивни реакции кај пациентите. Сепак испитувањата покажале дека моксифлоксацин има помал ризик да предизвика фотосензитивност. Во секој случај на пациентите им се советува да избегнуваат долготрајни изложувања на ултравиолетова или сончева светлина за време на третманот со моксифлоксацин.

Пациенти со недостаток на глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа

Кај пациенти со фамилијарна историја, или актуелен недостаток на глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа за време на лекување со кинолони може да се појават хемолитички реакции. Кај овие пациенти моксифлоксацин треба да се дава особено внимателно.

Пери-артериско воспаление на ткивото

Моксифлоксацин растворот за инфузија е само за интравенска употреба. Треба да се избегнува интра-артериско давање на лекот, бидејќи претклиничките студии покажале пери-артериско воспаление на ткивото после дадената инфузија по ваков пат.

Пациенти со одредени cSSSI

Клиничката ефикасност на моксифлоксацин во третман на тешки изгореници на кожата, фасцитис и воспаление на дијабетично стапало со остеомиелитис не е потврдена.

Интерференција со биолошки тестови

Терапијата со моксифлоксацин може да го попречи тестот со култура на *Mycobacterium spp.* преку супресија на растот на микобактеријата, предизвикувајќи лажно негативни резултати, во примероци земени од пациенти кои примаат моксифлоксацин.

Пациенти со MRSA инфекции

Моксифлоксацин не се препорачува за терапија на MRSA инфекции. Во случај на сомнителна или потврдена инфекција со MRSA, треба да се започне третман со соодветен антибактериски лек (види во дел 5.1).

Педијатриска популација

Поради негативниот ефект на моксифлоксацин на 'рскивицата на јувенилни животни (види дел 5.3), употребата на моксифлоксацин е контраиндицирана кај деца и адолесценти под 18-годишна возраст (види дел 4.3).

Информации за ексципиенси

Овој лек содржи 787 мг. (приближно 34 mmol) натриум по шише со 250 мл. раствор за инфузија, што е еквивалентно на 39.35% од максималната дневна доза од 2 g натриум за возрасен, препорачана од СЗО.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Интеракции со други лекови

Не може да се исклучи адитивен ефект на пролонгацијата на QT интервалот од моксифлоксацин и други лекови кои може да продолжат QT интервалот. Ова може да доведе до зголемен ризик за вентрикуларна аритмија, особено *torsade de pointes*. Затоа истовремената администрација на моксифлоксацин со следниве лекови е контраиндицирана (види во делот 4.3):

- анти-аритмици од класа IA (пр. кинидин, хидрокинидин, дисопирамид)
- анти-аритмици од класа III (пр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотици (пр. фенотиазид, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд)



- трициклични антидепресиви
- одредени антимикробни лекови (саквинавир, спарфлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, антималярични лекови, особено халофантрин)
- одредени антихистаминици (терфенадин, астемизол, мизоластин)
- други лекови (цисаприд, винкамин IV, бепридил и дифеманил).

Моксифлоксацин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои земаат лекови што можат да ги намалат вредностите на калиум (на пример, тијазиден тип на диуретици и диуретици на хенлиева петелка, лаксативи и клизма [високи дози], кортикостероиди, амфотерицин Б) или лекови поврзани со клинички значајна брадикардија.

По повеќекратна употреба кај здрави доброволци, моксифлоксацин ја зголемува највисоката плазматска концентрација на дигоксинот за приближно 30%, без промена на AUC или на нивото на "trough". При истовремена употреба на дигоксин не се потребни посебни мерки на претпазливост.

Во испитувања кај доброволци со шеќерна болест при конкомитантна администрација на моксифлоксацин и глибенкламид, било забележано намалување на највисоката плазматска концентрација ("peak") на глибенкламидот за приближно 21 %. Комбинацијата на глибенкламид и моксифлоксацин теоретски би можела да доведе до умерена и минлива хипергликемија. Меѓутоа, набљудувањата на фармакокинетските промени на глибенкламидот, не резултирале со промени на фармакодинамските параметри (вредностите на гликозата во крвта и инсулинот). На овој начин е потврдено дека не постои клинички значајна интеракција меѓу моксифлоксацин и глибенкламид.

Промени во INR (International normalised ratio)

Во голем број случаи, потврдено е зголемување на ефектот на оралните антикоагулантите кај пациенти кои земале антибактериски лекови, особено флуорокинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и некои цефалоспорини. Инфективните и инфламаторните состојби, возраста и општата состојба на пациентот претставуваат ризик фактори. Поради тоа не може со сигурност да се потврди дали инфекцијата или третманот е причина за нарушувањето на INR. Мерка на претпазливост е почеста контрола на INR, а доколку е потребно да се прилагоди и дозата на оралниот антикоагулант.

Клиничките испитувања не покажале интеракции при истовремена употреба на моксифлоксацин со: ранитидин, пробенецид, орални контрацептиви, додатоци на калциум, парентерално администриран морфин, теофилин, циклоспорин или итраконазол.

Ова го потврдуваат спроведените *in vitro* студии со ензими на хуманиот цитохром P-450. Тоа значи дека моксифлоксацин не се метаболизира преку ензимите на цитохромот P-450.

Интеракции со храна

Моксифлоксацин нема клинички значајни интеракции со храната, вклучувајќи ги и млечни производи.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Безбедноста на моксифлоксацин кај бремени жени не е испитувана. Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик кај луѓето. Поради експерименталниот ризик од оштетување на 'рскавицата на носечките зглобови на неразвиени животни од флуорокинолони и реверзибилни повреди на зглобовите опишани кај деца кои примаат флуорокинолони, моксифлоксацин не смее дека се употребува кај бремени жени (види дел 4.3)..

Доење

Нема достапни податоци кај жени кои дојат. Претклиничките податоци покажуваат дека мали количини од моксифлоксацин се излучуваат во мајчиното млеко. Во отсуство на податоци кај луѓе и



поради експерименталниот ризик од оштетување на 'рскавицата на носечките зглобови на неразвиени животни од флуорокинолони, доењето е контраиндицирано за време на терапија со моксифлоксацин (види дел 4.3).

Плодност

Студиите со животни не укажуваат на нарушување на плодноста (види дел 5.3).

4.7 Способност за возење или ракување со машини

Не се направени студии за ефектите на моксифлоксацин на способноста за возење или ракување со машини.

Флуорокинолоните вклучувајќи го и моксифлоксацин може да доведат до нарушување на способноста за возење или ракување со машини заради реакции на ЦНС (пр. вртоглавица, минливо губење на видот, види дел 4.8) или акутно и краткотрајно губење на свеста (синкопа, види дел 4.8). Пациентите треба да се советуваат да видат како реагираат на терапијата со моксифлоксацин пред да возат или ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои се забележани во клинички студии и постмаркетиншки пријави со моксифлоксацин од 400 mg дневно администриран по интравенозен или орален пат според нивната фреквенција се наброени подолу:

Освен гадење и повраќање сите други несакани дејства се забележуваат со фреквенција помала од 3%.

Во рамките на секоја група на фреквенција, несаканите дејства се презентирани по редослед на намалување на сериозноста. Фреквенциите се дефинирани како:

- Вообичаени ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
- Невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$)
- Многу ретки ($<1/10,000$)

Класа на органски системи (MedDRA)	Вообичаени	Невообичаени	Ретки	Многу ретки
Инфекции и инфестации	Суперинфекции заради резистентни бактерии или габи пр.орална или вагинална кандидијаза			
Пореметувања на крвниот и лимфниот систем		Анемија, Леукопенија, Неутропенија, Тромбоцитопенија, Тромбоцитемија, Еозинофилија, Продолжено протромбинско време/зголемено INR		Зголемено ниво на протромбин / намалено INR Агранулоцитоза
Пореметувања на имунолошкиот систем		Алергиски реакции (види дел 4.4)	Анафилакса вклучувајќи многу ретко живот-	



			загрозувачки шок (види дел 4.4.), Алергиски едем / ангиоедем (вк. потенцијално живот-загрозувачки ларингеален едем, види дел 4.4)	
Метаболни и нутритивни пореметувања		Хиперлипидемија	Хипергликемија Хиперурикемија	Хипогликемија
Психијатриски пореметувања		Вознемиреност, Психомоторна хипереактивност/ агитација	Емоционална лабилност, Депресија (во многу ретки случаи потенцијално да кулминира до само-повредувачко однесување како самоубиствени идеи/мисли или обиди за самоубиство, види дел 4.4) Халуцинација	Деперсонализација, Психотични реакции (потенцијално да кулминира до самоповредувачко однесување како самоубиствени идеи/мисли или обиди за самоубиство, види дел 4.4)
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка, Зашеметеност	Парестезија Дизестезија Пореметување на вкусот (вклучувајќи агезија во многу ретки случаи) Конфузија и дезориентација Пореметување на спиењето (воглавно инсомнија) Тремор Вртоглавица Сомноленција	Хипоестезија, Пореметување на мирисот (вклучително аносмија), Абнормални сонови Пореметена координација (вклучително пореметен од, особено заради зашеметеност или вртоглавица), Напади вклучувајќи гранд мал конвулзии (види дел 4.4) Пореметено внимание, Пореметување на говорот Амнезија Периферна невропатија и полиневропатија	Хиперестезија
Пореметување на видот		Пореметување на видот (вклучувајќи	Фотофобија	Минливо губење на видот (особено во



		диплопија и нејасно гледање (особено во насока на реакции на ЦНС, види дел 4.4)		насока на реакции на ЦНС, види дел 4.4 и 4.7) Увеитис и билатерална акутна транслуминација на ирис (види дел 4.4)
Пореметувања на увото и лабиринтот			Тинитус Нарушување на слухот вклучително и глувост (обично реверзибилно)	
Срцеви пореметувања	Пролонгација на QT кај пациенти со хипокалиемија (види дел 4.3 и 4.4)	QT пролонгација (види дел 4.4), Палпитација Тахикардија Атријална фибрилација Ангина Пекторис	Вентрикуларна тахиаритмија Синкопа (акутно и краткотрајно губење на свест)	Неодредени аритмии Torsade de Pointes (види дел 4.4) Ненадеен прекин на работата на срцето (cardiac arrest)
Васкуларни пореметувања		Вазодилатација	Хипертензија Хипотензија	Васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		Диспнеа (вклучувајќи астматични состојби)		
Гастроинтестинални пореметувања	Гадење Повраќање Гастроинтестинални и абдоминални болки Дијареа	Намален апетит и земање на храна Констипација Диспепсија Надувување Гастритис Зголемени амилази	Дисфагија Стоматитис Антибиотски асоциран колитис (вк. псевдомембрано зен колитис, во многу ректи случаи со живото-загрозувачки компликации, види дел 4.4)	
Хепатобилијарни пореметувања	Зголемување на трансаминазите	Хепатално нарушување (вк. зголемување на LDH) Зголемување на билирубинот Зголемување на gamma GT Зголемување на алкална фосфатаза	Жолтица Хепатитис (најчесто холестатски)	Фулминантен хепатитис кој може да доведе до живот-загрозувачка хепатална инсуфициенција (вклучувајќи и фатални случаи, види дел 4.4)
Кожни и поткожни пореметувања		Пруритис Исип Уртикарија Сува кожа		Булозни кожни реакции како Stevens-Johnson Sy или Токсична епидермална некролиза (потенцијално живот-загрозувачка, види дел 4.4)
Мускулоскелетни		Артралгија	Тендонитис	Тетивна руптура



И и сврзоткивни пореметувања		Мијалгија	(види дел 4.4) Мускулни грчеви Мускулно кинење Мускулна слабост	(види дел 4.4) Артритис Мускулна ригидност Егзацербација на симптоми на мијастенија гравис (види дел 4.4)
Ренални и уринарни пореметувања		Дехидрација	Бубрежно нарушување (вклучително зголемување на уреа и креатинин во крв) Бубрежна инсуфициенција (види дел 4.4)	
Општи пореметувања и состојби на местата на администрација	Реакции на местото на инфузија и инјекција	Слабост (воглавно астенија или замор), Болки (болка во грбот, градите, карлицата и екстремитетите) Потење (Тромбо)-флебитис на местото на инфузија	Едем	

Пријавени се многу ретки случаи на продолжени (до неколку месеци или години), онеспособувачки и потенцијално трајни сериозни несакани реакции кои имаат влијание на разни органски системи и сетила (вклучувајќи тендинитис, руптура на тетива, артралгија, болка во екстремитетот, тешкотии при одење, невропатии поврзани со парестезија, депресија, замор, оштетување на меморијата, нарушувања на спиењето и губење на слухот, вид, вкус и мирис) во некои случаи при употреба на кинолони или флуорокинолони, независно од постоечките ризик фактори (види дел 4.4).

Следниве несакани дејства имаат поголема фреквенција во подгрупата на пациенти третирани со интравенозен раствор со или без секвенциска орална терапија:

Вообичаени: зголемена гама-глутамил-трансфераза

Невообичаени: вентрикуларна тахиаритмија, хипотензија, едем, антибиотски-асоциран колитис (вклучително псевдомембранозен колитис, во многу ретки случаи поврзан со живот-загрозувачки компликации, види дел 4.4) напади, вклучително гранд мал конвулзии (види дел 4.4), халуцинации, бубрежно нарушување (вклучително зголемување на уреа и креатинин во крвта) и бубрежна инсуфициенција (види дел 4.4).

Пријавени се многу ретки случаи на следниве несакани ефекти кои се јавиле при третман со други флуорокинолони, кои е возможно да се јават и за време на третман со моксифлоксацин: зголемен интракранијален притисок (вклучувајќи и псевдотумор на големиот мозок), хипернатриемија, хиперкалцемија, хемолитична анемија, рабдомиолиза, фотосензитивни реакции (види дел 4.4).

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страна на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање



При случајно предозирање на лекот не се препорачуваат посебни мерки. Во случај на предозирање, треба да се спроведе симптоматско лекување. Треба да се превземе мониторирање на ECG, поради можноста за пролонгирање на QT интервалот. Истовремената употреба на активен јаглен и перорална или интравенозна доза од 400 mg моксифлоксацин ја намалува расположливоста на лекот во организмот за 80%, односно за 20%. Употребата на активен јаглен во раната фаза на апсорпција може да го спречи преголемото зголемување на системската изложеност кон моксифлоксацин во случаите на перорално предозирање.



5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: кинолони, флуорокинолонски антибиотик.
АТС код J01MA14

Начин на дејство

Моксифлоксацин ги инхибира бактериските топоизомеразии тип II (ДНК гираза и топомеразата IV) кои се потребни за бактериска ДНК репликација, транскрипција и репарација.

ФК/ФД

Флуорокинолоните ги уништуваат бактериите во зависност од концентрацијата. Фармакодинамските студии на флуорокинолоните кај инфицирани модели на животни и кај човечки испитувања индицираат дека примарно детерминираната ефикасност е односот AUC_{24}/MIC .

Механизам на резистенција

Резистенцијата на флуорокинолоните може да излезе од мутациите на ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми вклучуваат над-експресија на ефлукс пумпи, непромеабилност и протеин-посредна заштита на ДНК гираза. Треба да се очекува вкрстена резистенција помеѓу моксифлоксацин и други флуорокинолони. Активноста на моксифлоксацин не е засегната од механизмите на резистенција што се специфични за антибактериските лекови од други класи.

Точки на промени

EUCAST клинички MIC и диск дифузија точки на промена за моксифлоксацин (01.01.2012):

Видови микро-организми	Осетливи	Резистентни
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$ $\geq 24 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 21 \text{ mm}$
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$ $\geq 22 \text{ mm}$	$> 0.5 \text{ mg/l}$ $< 22 \text{ mm}$
<i>Streptococcus</i> Група А, В, С, G	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$ $\geq 18 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 15 \text{ mm}$
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$ $\geq 25 \text{ mm}$	$> 0.5 \text{ mg/l}$ $< 25 \text{ mm}$
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$ $\geq 23 \text{ mm}$	$> 0.5 \text{ mg/l}$ $< 23 \text{ mm}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$ $\geq 20 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 17 \text{ mm}$
Точки на промени не-поврзани со видови*	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$

* Точки на промени не-поврзани со видови се одредени главно врз база на фармакокинетски/фармакодинамски податоци и се независни од MIC дистрибуциите на специфични видови. Тие се наменети само за видови за кои не се одредени точки на промени за видот и не се користат за видови за кои интерпретативните критериуми остануваат да се одредат.

Микробиолошка чувствителност

Преваленцијата на стекната отпорност може да варира зависно од географското подрачје и со време за одбраните видови се пожелни и локални информации, особено во случај на лекување на тешки инфекции. Ако е потребно, треба да се побара стручно мислење кога фреквенцијата на појава на отпорност е толку голема што се доведува во прашање корисноста на лекот кај некои видови инфекции.



Вообичаено осетливи видови

<u>Аеробни Грам позитивни микро-организми</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Група Б) <i>Streptococcus milleri</i> group* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Група А) <i>Streptococcus viridans</i> group (<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 негативни микро-организми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Анаеробни микро-организми</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Други” микро-организми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Видови за кои здобиената резистентност може да биде проблем
<u>Аеробни Грам позитивни микро-организми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Аеробни Грам негативни микро-организми</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> *
Наследно резистентни микроорганизми
<u>Аеробни Грам негативни микро-организми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Задоволувачка активност е покажана во клинички студии +Methicillin резистентен <i>S.aureus</i> има висока можност за резистенција на флуорокинолони. Стапката на резистентност од > 50% е забележана за метицилин резистентен <i>S.aureus</i> . # ESBL-продуцирачките видови се вообичаено исто резистентни на флуорокинолони.

5.2 Фармакокинетски особености

Апсорпција и биорасположивост

По еднократна интравенска доза од 400 mg моксифлоксацин со траење од 1 час, се достигнуваат највисоки плазматски концентрации од приближно 4.1 mg/l на крајот на инфузијата што одговара на средно зголемување од приближно 26%, во споредба со пероралната употреба (3.1 mg/ml). Вредноста на AUC од приближно 39 mg.h/l по интравенозна употреба е само малку поголема од вредностите забележани по перорална употреба (35 mg.h/l), согласно со апсолутната биорасположивост од приближно 91%.

Кај пациентите не е потребно прилагодување на интравенозната доза поради возраст или пол.

Фармакокинетиката е линеарна по примање на еднократна перорална доза од 50 до 1200 mg и до 600 mg кај еднократна интравенска доза, во тек на 10 дена.



Дистрибуција

Моксифлоксацин брзо се дистрибуира во екстраваскуларните простори. Волуменот на дистрибуција во стабилна состојба (V_{ss}) изнесува приближно 2 l/kg. Во *in vitro* и *ex vivo* тестирањата се покажало дека моксифлоксацинот се врзува за плазматските протеини приближно 40-42%, независно од концентрацијата на лекот. Моксифлоксацинот главно се врзува со серумскиот албумин.

Максималните концентрации од 5.4 mg/kg и 20.7 mg/l (геометриско значење) биле постигнати во бронхијалната мукоза и епителијалната течност, соодветно, 2.2 часа после орална доза. Соодветната максимална концентрација во алвеоларните макрофаги изнесуваат до 56.7 mg/kg. Во течноста на кожниот плускавец забележани се концентрации од 1.75 mg/l 10 часа после интравенската администрација. Во интерстицијалната течност пронајдени се времено неврзани концентрациони профили слични на оние во плазмата со неврзани максимални концентрации од 1.0 mg/l (геометриско значење) достигнале приближно 1.8 часа после интравенска доза.

Биотрансформација

Моксифлоксацинот поминува низ втора фаза на биотрансформација и се излачува преку бубрезите (околу 40%), жолчката/изметот (околу 60%) како непромет, така и во форма на сулфометаболит (M1) и глукуронид (M2). M1 и M2 се единствени метаболити важни за човекот, но микробиолошки се неактивни.

Во испитувања од I фаза и во *in vitro* испитувањата не биле забележани метаболни фармакокинетски интеракции со други лекови што се биотрансформираат во I фаза со ензими на цитохромот P450. Не постојат индикации за оксидативен метаболизам.

Елиминација

Моксифлоксацинот се елиминира од плазмата со среден полу-живот на елиминација од околу 12 часа. Кај доза од 400 mg клиренсот изнесува од 179 до 246 ml/min. По интравенска инфузија на 400 mg, приближно 22% се елиминира како непроменетиот лек преку урината и приближно 26% преку изметот. Излачувањето на дозата (непроменет лек и метаболити) изнесува приближно 98% по интравенска администрација на лекот. Клиренсот преку бубрезите изнесува приближно 24 до 53 ml/min, што значи делумна тубуларна реасорпција на лекот во бубрезите. При истовремена употреба на моксифлоксацин и ранитидин или пробенецид клиренсот преку бубрезите не се променил.

Ренално оштетување

Фармакокинетиката на моксифлоксацин кај пациенти со оштетувања на бубрезите (клиренс на креатинин > 20 ml/min/1,73 m²) значајно не се променила. Со намалување на функцијата на бубрезите, концентрацијата на метаболитот M2 (глукуронид) се зголемува за 2,5 пати (со клиренс на креатинин < 30 ml/min/1,73 m²).

Хепатално оштетување

Споредба на фармакокинетиката на моксифлоксацин кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh A, B) и кај здрави доброволци, поради малите искуства со лекот, не е можна. Нарушената функција на црниот дроб се поврзува со високите концентрации на метаболитот M1 во плазмата, додека изложувањето на непроменетиот облик е слично со изложувањето кај здрави доброволци. Мали се искуствата во клиничка употреба на моксифлоксацин кај болни со нарушена функција на црниот дроб.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Во студии со вообичаено повторувачка доза, моксифлоксацин покажал хематолошка и хепатична токсичност кај глодари и не-глодари. Кај мајмуни се забележани токсични ефекти врз ЦНС. Овие ефекти се појавиле после администрација на високи дози на моксифлоксацин или после продолжен третман.

Кај кучиња, високите орални дози (≥ 60 mg/kg) што водат до плазма концентрации ≥ 20 mg/l предизвикуваат промени во електроретинограм и во изолирани случаи предизвикуваат атрофија на ретината.



После интравенска администрација наодите идикативни за системска токсичност биле најизразени кога моксифлоксацин се давал во болусна инјекција (45 mg/kg), а не биле забележани кога моксифлоксацин (40 mg/kg) се давал во бавна инфузија повеќе од 50 минути.

После интра-артериска инјекција биле забележани воспалителни промени што го зафаќаат пери-артериското меко ткиво, што укажува дека интра-артериската администрација на моксифлоксацин треба да се избегнува.

Во *in vitro* испитувања со бактерии и со клетки на цицачи било забележано дека моксифлоксацин бил генотоксичен. Во *in vivo* испитувањата и покрај високите дози на моксифлоксацин не била забележана генотоксичност. Во првичните испитувања кај стаорци, моксифлоксацин не покажал карциногеност.

In vitro, моксифлоксацин покажал срцеви електрофизиолошки особини што може да предизвикаат продолжување на QT интервалот, иако дури во високи концентрации.

Кај кучиња што добивале интравенски дози (30 mg/kg во инфузија во траење од 15, 30 или 60 минути), забележано е дека степенот на QT пролонгацијата зависи од должината на инфузијата, што значи, колку е пократка инфузијата, толку е поизразена пролонгацијата на QT интервалот. Кај дози од 30 mg/kg во инфузија во траење од 60 минути или повеќе, не е забележана пролонгација на интервалот QT.

Испитувањатата на плодноста кај стаорци, зајаци и мајмуни покажуваат дека моксифлоксацин преминува во плацентата. Студиите кај стаорци (перорално и интравенски) и мајмуни (перорално) не докажале тератогеност или нарушување на плодноста после орална администрација на моксифлоксацин. Забележано е незначајно зголемување на појавата на малформации на 'рбетот и ребрата кај фетуси на зајаци, но само при доза (20 mg/kg и.в.) поврзана со тешка токсичност кај мајката. Кај мајмуните и зајаци се зголемил бројот на абортуси кога терапевтските плазматски концентрации биле еднакви како кај луѓето.

Кинолоните, вклучувајќи го и моксифлоксацин, е познато дека предизвикуваат лезии на 'рскавицата на поголемите зглобови на уште неразвиените млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Експципиенси

Натриум хлорид,
Хидрохлорна киселина (регулирање на рН)
Натриум хидроксид (регулирање на рН)
Вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилност

Следниве ко-инфузии се сметаат за инкомпатибилни со моксифлоксацин растворот за инфузија:

10 % и 20 % раствори на натриум хлорид

4.2 % и 8.4 % раствори на натриум бикарбонат

Овој медицински производ не треба да се меша со други медицински производи освен оние споменати во делот 6.6.

6.3 Рок на употреба

5 години

Да се употреби веднаш по првото отворање и/или растворање.

6.4 Начин на чување

Да не се чува под 15°C.



6.5 Примарно пакување

Инфузиони шишиња од безбојно стакло (тип 2) запечатени со РТЕФ-пластифицирани хлорбутил или бромобутил гумени затворачи. Во пакувањата е достапно 1 шише од 250 ml.

6.6 Упатства за употреба

Лекот се препорачува само за еднократна употреба. Неупотребениот раствор се фрла.

Моксифлоксацин 400 mg инфузиски раствор е компатибилен со следниве раствори: вода за инјекции, натриум хлорид 0,9%, 1 моларен раствор на натриум хлорид, глюкоза 5%/10%/40%, ксилитол 20%, Рингеров раствор, раствор на натриум лактат (раствор Хартман, раствор-Рингер лактат).

Моксифлоксацин инфузискиот раствор не смее да се меша со други раствори.

Растворот не смее да се употребува ако содржина е матна или нечиста.

На ниски температури може да настане преципитација која повторно се раствора на собна температура. Затоа се препорачува растворот за инфузија да не се чува на температура под 15°C.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Vayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје

Ул. Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

15-10342/6

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

14.09.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТ

06/2019

