

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Авелокс 400 mg филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм-обложена таблета содржи 400 mg моксифлоксацин (како хидрохлорид).

Помошна состојка со познато дејство. Филм-обложената таблета содржи 68 mg лактоза монохидрат (= 66.56 лактоза) (види дел 4.4)

Листата на помошни состојки е во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Светло црвени филм-обложени таблети, со долгнавест, конвексен облик со засек и димензија од 17x7 mm, означени со "M400" од едната страна и "BAYER" од другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Авелокс 400 mg филм-обложени таблети се индицирани за лекување на следните бактериски инфекции кај пациенти над 18 годишна возраст и постари, предизвикани од бактерии осетливи на моксифлоксацин (види дел 4.4, 4.8 и 5.1). Моксифлоксацин треба да се употреби само кога се смета дека е несоодветна употребата на антибактериски лекови што вообичаено се препорачуваат за иницијален третман на овие инфекции или кога овие не успеале:

- Акутен бактериски синуситис Авелокс е индициран за лекување на акутен бактериски синуситис само кога се смета дека е несоодветна употребата на други антибактериски лекови што вообичаено се препорачуваат за третман на овие инфекции. Акутна егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест вклучувајќи бронхитис Авелокс е индициран за лекување на акутна егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест вклучувајќи бронхитис само кога се смета дека е несоодветна употребата на други антибактериски лекови што вообичаено се препорачуваат за третман на овие инфекции.
- Вонболничка пневмонија, освен тешки форми
- Лесна до умерена пелвична инфламаторна болест (пр. инфекции на горниот женски генитален тракт, вклучително и салпингитис и ендометритис), кои не се поврзани со тубо-оваријален или пелвичен апсцес.

Авелокс 400 mg филм-обложените таблети не се препорачуваат за монотерапија на лесни до умерени пелвични инфламаторни болести. Подобро е тие да се администрираат во комбинација со други соодветни антибиотици (како што се цефалоспорините), поради зголемената резистенција на *Neisseria gonorrhoeae* на моксифлоксацин; освен ако може да се исклучи моксифлоксацин-резистентната *Neisseria gonorrhoeae* (види дел 4.4 и 5.1).

Авелокс 400 mg филм-обложени таблети може исто така да се употребат за да се доврши терапијата кај пациенти, кај кои се покажало подобрување за време на иницијалниот третман со интравенски моксифлоксацин, за следниве индикации:

- вонболничка пневмонија
- комплицирани инфекции на кожата и кожните структури



Авелокс 400 mg филм-обложени таблети не треба да се користат за отпочнување на терапија за било кој тип на инфекција на кожата или кожните структури или кај тешка пневмонија стекната во средината.

За соодветна употреба на антибиотици треба да се земат во предвид официјалните препораки.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање (возрасни)

Препорачана доза е една 400 mg филм-обложена таблета еднаш дневно.

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 (< 18 годишна возраст). Ефикасноста и безбедноста на моксифлоксацин кај деца и адолесценти не е потврдена (види дел 4.3).

Начин на употреба

Филм-обложените таблети треба да се проголтаат цели (не да се цвакаат) со доволно течност и може да се земат независно од оброците.

Должина на употреба

Авелокс 400 mg филм-обложени таблети треба да се користат со следните времетраења:

- | | |
|---|-------------|
| • Акутна егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест | |
| • вклучувајќи бронхитис | 5-10 денови |
| • Вонболничка пневмонија | 10 денови |
| • Акутен бактериски синуситис | 7 денови |
| • Лесна до умерена пелвична инфламаторна болест | 14 денови |

Авелокс 400 mg филм-обложени таблети се употребувани во клинички испитувања до 14 денови.

Секвенцијална (интравенска проследена со орална) терапија

Во клинички студии со секвенцијална терапија повеќето пациенти биле префрлени од интравенска на орална терапија во рок од 4 денови (вонболничка пневмонија) или 6 денови (комплицирани инфекции на кожата и кожните структури). Препорачаното вкупно времетраење на интравенски и орален третман е 7-14 денови за вонболничка пневмонија и 7-21 денови за комплицирани инфекции на кожата и кожните структури.

Препорачаната доза (400 mg еднаш дневно) и времетраењето на терапијата, за соодветната индикација, не треба да се надминува.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на моксифлоксацин, на други кинолони, или на било која од помошните состојки на лекот (наброени во делот 6.1).



- Бременост и доење (види дел 4.6).
- Пациенти под 18 годишна возраст.
- Пациенти со историја на болест/нарушување на тетивите поврзано со терапија со кинолони.

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

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

Други медицински производи, кои го продолжуваат QT интервалот, не смее да се употребуваат истовремено со моксифлоксацин (види дел 4.5).

Поради недоволни клинички податоци, исто така моксифлоксацин е контраиндициран кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб (Child Pugh C) и кај пациенти со петпати 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 на некои пациенти. При анализа на ЕКГ на пациентите кои учествувале во клинички испитувања забележано е дека пролонгацијата на QTc при употреба на моксифлоксацин била 6 ± 26 msec, 1.4% во споредба со основната вредност. Бидејќи жените имаат пролонгирана основна вредност на QTc интервалот, споредбено со мажите, тие може да бидат поосетливи на лекови кои го пролонгираат QTc. Постарите пациенти исто така може да бидат поосетливи на дејствата на лековите на QT интервалот.

Лекови што го намалуваат нивото на калиумот, треба да се употребуваат внимателно кај пациенти кои се лекуваат со моксифлоксацин (види дел 4.3 и 4.5).

Моксифлоксацин треба да се употребува внимателно кај пациенти со проаритмични состојби (особено кај жени и постари пациенти) како што е акутна миокардна исхемија или QT пролонгација затоа што тоа може да доведе до зголемен ризик за вентрикуларна аритмија (вклучувајќи и *torsade des pointes*) и ненадеен прекин на срцевата работа (cardiac arrest) (види дел 4.3).

Магнитудата на пролонгацијата на интервалот QT може да се зголеми со зголемување на концентрацијата на лекот. Затоа препорачаната доза не смее да се пречекори.

Ако во текот на третманот со моксифлоксацин се појават знаци на срцева аритмија, лекувањето треба да се прекине и да се направи ЕКГ.

Хиперсензитивност / алергиски реакции

Забележани се реакции на пречувствителност и алергиски реакции веќе по првата администрација на флуорокинолони, вклучувајќи го и моксифлоксацин. Анафилактичките реакции можат се да развијат 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 живот-загрозувачка хепатална инсуфициенција (вкл. 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 појава 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 да го контактираат својот лекар пред да го продолжат третманот доколку се јават симптоми и знаци на кожни и/или мукозни реакции.

Пациенти predisponирани на епилептични напади

Познато е дека кинолоните предизвикуваат епилептички напади. Затоа особено треба да се внимава кај пациенти со пореметувања 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 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 употреба на моксифлоксацин 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; оваа дијагноза треба да се има во предвид кај болни со тешки проливи за време или по употреба 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 контраиндирани, 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 третирани (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. сулфонилуреа) или со инсулин. Кај пациенти со дијабетес се препорачува внимателно следење на гликозата 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 глукоза-6-фосфат дехидрогеназа

Кај пациенти со фамилијарна историја, или актуелен недостаток на глукоза-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.

Пациенти со пелвична инфламаторна болест

Не се препорачува третман со Авелокс 400 mg филм-обложени таблети кај пациентки со комплицирана пелвична инфламаторна болест (поврзана со тубо-оваријален или пелвичен апсцес), за кои интравенскиот третман се смета за неопходен.

Пелвичната инфламаторна болест може да биде предизвикана од флуорокинолон-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Поради тоа, во такви случаи, емпириската терапија со моксифлоксацин треба да се надополни со други погодни антибиотици (како цефалоспорини), освен ако може да се исклучи моксифлоксацин-резистентната *Neisseria gonorrhoeae*. Терапијата треба да се преиспита, ако не постои никакво клиничко подобрување после 3-дневна терапија.

Пациенти со одредени комплицирани инфекции на кожата и кожните структури

Клиничката ефикасност на интравенскиот 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 микобактерискиот раст, предизвикувајќи лажно негативни резултати во примероци земени од пациенти кои примаат моксифлоксацин.

Пациенти со MRSA инфекции

Моксифлоксацин не се препорачува за лекување на MRSA. Во случај на суспектни или потврдени инфекции заради MRSA, треба да се започне соодветен антибактериски третман (види дел 5.1).

Педијатриска популација

Поради негативниот ефект на моксифлоксацин на 'рскавицата 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:

Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, тотален дефицит на лактаза или малапсорпција на глукоза-галактоза, не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по филм-обложена таблета, односно во суштина е "без натриум".

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, што може да го продолжат QTc интервалот. Ова може да доведе до зголемен ризик за вентрикуларни аритмии, вклучувајќи *torsade de pointes*. Затоа истовремена употреба на моксифлоксацин со некој од следниве лекови е контраиндицирана (види исто дел 4.3).



- анти-аритмици од класа IA (кинидин, хидрокинидин, дисопирамид)
- анти-аритмици од класа III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотици (фенотиазид, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд)
- трициклически антидепресиви
- одредени антиинфективни лекови (саквинавир, спарфлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, антималярични лекови, особено халофантрин)
- одредени антихистаминици (терфенадин, астемизол, мизоластин)
- други лекови (како 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 диуретици и диуретици на хенлиева петелка, лаксативи и клизма [високи дози], кортикостероиди, амфотерицин Б) или лекови поврзани со клинички значајна брадикардија.

Потребен е интервал од околу 6 часа при администрација на лекови кои содржат двовалентни и тровалентни јони (пр. антациди кои содржат магнезиум или алуминиум, диданосин, сукралфат и лекови кои содржат железо или цинк) и моксифлоксацин.

Кај истовремена употреба на активен јаглен и орална доза од 400 mg моксифлоксацин, доведува до намалување на апсорпцијата и намалена системска расположливост на моксифлоксацин за повеќе од 80%. Затоа не се препорачува нивна истовремена употреба (освен кај случаи на предозирање со моксифлоксацин, види точка 4.9).

При повторена администрација на моксифлоксацин се забележува 30% зголемување на највисоката плазматска концентрација C_{max} на дигоксинот, без притоа да влијае на AUC и ниските нивоа. Не се потребни посебни предупредувања при комбинирана примена на дигоксин.

Во испитувања кај доброволци со шеќерна болест при конкомитантна администрација на моксифлоксацин и глибенкламид, било забележано намалување на највисоката плазматска концентрација ("peak") на глибенкламид за приближно 21 %. Комбинацијата на глибенкламид и моксифлоксацин теоретски би можела да доведе до умерена и минлива хипергликемија. Меѓутоа, набљудувањата на фармакокинетските промени на глибенкламид, не резултирале со промени на фармакодинамските параметри (вредностите на гликоза во крвта и инсулин). 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 антикоагуланти кај пациенти кои земале антибактериски лекови, особено флуорокинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и некои цефалоспорици. 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 антибактерискиот третман е причината 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 кај 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 цитохром P-450.

Интеракции со храна

Моксифлоксацин нема клинички значајни интеракции со храната, вклучувајќи ги и млечните 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 за оштетување на 'рскавицата на носечките зглобови кај недоразвиени животни од флуорокинолони и реверзибилни зглобни повреди опишани кај деца кои примаат флуорокинолони, моксифлоксацин не смее да се употребува кај бремени жени (види дел 4.3).

Доење

Нема достапни податоци за периодот на лактација кај доилки. Претклиничките податоци укажуваат дека мала количина моксифлоксацин се излачува во млекото. Во отсуство на податоци кај луѓе и поради експерименталниот ризик на оштетување на 'рскавица на носечките зглобови кај недоразвиени животни од флуорокинолони, доењето е контраиндицирано за време на терапија со моксифлоксацин.

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. зашеметеност, акутно, минливо губење на видот, види дел 4.8) или акутно и краткотрајно губење на свест (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

Несакани дејства кои се забележани во сите клинички студии и постмаркетиншки пријави со моксифлоксацин од 400 mg (комбинирана анализа на орална и секвенциска терапија) се наброени подолу според нивната фреквенција.

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 дефинира 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 ($<1/10,000$)

System Organ Class	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		Зголемено ниво на протромбин/намалено INR Агранулоцитоза



		Тромбоцитемија Еозинофилија Продолжено протромбинско време/INR зголемено		
Пореметувања на имунот систем		Алергиски реакции (види дел 4.4)	Анафилакса вклучувајќи многу рето 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 хиперреактивност /агитација	Емоционална лабилност Депресија (во многу ретки случаи потенцијално кулминира во само- повредувачко однесување, како самоубиствени идеи/мисли или обиди за самоубиство, види дел 4.4) Халуцинација	Деперсонализација Психотични реакции (потенцијално кулминираат во само- повредувачко 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 спиенето (воглавно несоница), 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	Хиперестезија



			Периферна невропатија и полиневропатија	
Пореметување на видот		Пореметување на видот (вклучувајќи диплопија и нејасно гледање (особено во насока на реакции на ЦНС, види дел 4.4)	Фотофобија	Привремено губење на видот (особено во тек 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 хипокалемија (види дел 4.3 и 4.4)	QT пролонгација (види дел 4.4), Палпитации, Тахикардија Атријална фибрилација, Ангина пекторис	Вентрикуларна тахикардија, Синкопа (пр. акутно и краткотрајно губење на свест),	Неодредени аритмии Torsade de Pointes (види дел 4.4) Ненадеен прекин на работата на срцето (cardiac arrest)(види дел 4.4)
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 Надуеност Гастритис Зголемени амилази	Дисфагија Стоматитис Антибиотски колитис (вкл. псевдомембранозен колитис, во многу ретки случаи со живот- загрозувачки компликации, види дел 4.4)	
Хепатобилијарни пореметувања	Зголемување на трансаминази	Хепатално нарушување (вкл. зголемување на LDH) Зголемување на билирубин Зголемување на gamma GT Зголемување на алкална фосфатаза	Жолтица Хепатитис (најчесто холестатски)	Фулминантен хепатитис кој може да доведе до живот-загрозувачка хепатална инсуфициенција (вкл. смртни случаи, види дел 4.4)
Кожни и поткожни пореметувања		Пруритис Исип Уртикарија Сува кожа		Булозни кожни реакции како Steven-Johnson синдром или токсична епидермална некролиза (потенцијално живот- загрозувачка)
Мускулоскелетни и		Артралгија	Тендонитис (види	Тетивна руптура (види



сврзоткивни пореметувања		Мијалгија	дел 4.4) Мускулни грчеви Мускулно кинене Мускулна слабост	дел 4.4) Артритис Мускулна ригидност Егзацербација на симптомите на myasthenia gravis (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		Слабост (воглавно астенија или замор), Болки (болка во грбот, градите, карлицата и екстремитетите) Потење	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).

Пријавени се многу ретки случаи на следниве несакани ефекти кои се јавиле при третман со други орални флуорокинолони, кои е возможно да се јават и за време на третман со моксифлоксацин: зголемен интракранијален притисок (вклучувајќи и псевдотумор на големиот мозок), хипернатремија, 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 доза од 400 mg моксифлоксацин ја намалува расположливоста на лекот во организмот за 80%. 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: кинолонски антибиотик, флуорокинолони.
АТС код: J01MA14

Механизам на дејство

In vitro, моксифлоксацин е ефикасен против многу Грам-позитивни и Грам-негативни патогени бактерии. Бактерицидното дејство на моксифлоксацин е последица на инхибицијата на двата типа на топоизомераза II (ДНК гираза и топомераза IV) кои се потребни за бактериска репликација, транскрипција и репарација. Се чини дека групата C8-метокси придонесува за подобра активност и помала селекција на резистентни мутанти на Грам-позитивните бактерии во споредба со C8-H групата. Присуството на гломазниот супституент бициклоамин на позицијата C-7 го спречува активниот одлив поврзан со *porA* или *pmrA* гените, кои се среќаваат кај одредени Грам-позитивни бактерии.

Фармакодинамските испитувања покажуваат дека бактерицидното дејство на моксифлоксацин зависи од неговата концентрација. Минималната бактерицидна концентрација (МБС) е обично, во опсег на минималната инхибиторна концентрација (МИС).

Влијание врз флората во цревата кај луѓе

Во испитувања кај доброволци по земање на орален моксифлоксацин откриени се следниве промени во цревната флора: бројот на *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. и *Klebsiellae* spp. се намалил, а исто така и бројот на анаеробните бактерии *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. Бројот на *Bacteroides fragilis* се зголемил. Овие промени се нормализирале во тек на 2 недели.

Механизам на резистенција

Механизмите на резистенција кои ги инактивираат пеницилините, цефалоспорините, аминокликозидите, макролидите и тетрациклините не интерферираат со антибактериската активност на моксифлоксацин; другите механизми на резистенција како што се пермеабилните бариери (типични за *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмите на испарување можат исто така да влијаат на осетливоста на моксифлоксацин.

In vitro резистенција на моксифлоксацин се развива бавно и тоа преку мутации на двете тип II топоизомеразы, ДНК гирази и топоизомераза IV. Моксифлоксацин е слаб супстрат за активен механизам на одлевање во Грам позитивни организми.

Забележана е вкрстена резистенција меѓу моксифлоксацин и другите флуорокинолоните. Сепак бидејќи моксифлоксацин ги инхибира и двете топоизомеразы II и IV кои имаат слична активност кај некои Грам позитивни бактерии, таквите бактерии можат да бидат резистентни на другите кинолони, но осетливи на моксифлоксацин.

Точки на промени

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

Видови микро-организми	Осетливи	Резистентни
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0.5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l ≥ 22 mm	> 0.5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Група A, B, C, G	≤ 0.5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0.5 mg/l ≥ 25 mm	> 0.5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0.5 mg/l ≥ 23 mm	> 0.5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l

	$\geq 20 \text{ mm}$	$< 17 \text{ mm}$
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 МИС 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

Фреквенцијата на појава на отпорност е различна и зависи од географското подрачје. Локалните информации се пожелни, особено во случај на лекување на тешки инфекции. 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 видовиАеробни Грам позитивни микро-организми*Gardnerella vaginalis**Staphylococcus aureus** (methicillin-осетлив)*Streptococcus agalactiae* (Group B)*Streptococcus milleri* group* (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*)*Streptococcus pneumoniae***Streptococcus pyogenes** (Group A)*Streptococcus viridans* group (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)Аеробни Грам негативни микро-организми*Acinetobacter baumannii**Haemophilus influenzae***Haemophilus parainfluenzae***Legionella pneumophila**Moraxella (Branhamella) catarrhalis**Анаеробни микро-организми*Fusobacterium* spp.*Prevotella* spp.“Други” микро-организми*Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae***Chlamydia trachomatis***Coxiella burnetii**Mycoplasma genitalium**Mycoplasma hominis**Mycoplasma pneumoniae**Анаеробни микроорганизми*Bacteroides fragilis***Peptostreptococcus* spp.***Видови за кои здобиената резистентност може да биде проблем**Аеробни Грам позитивни микро-организми*Enterococcus faecalis***Enterococcus faecium***Staphylococcus aureus* (methicillin-резистентен)⁺Аеробни Грам негативни микро-организми*Enterobacter cloacae***Escherichia coli**[‡]*Klebsiella pneumoniae**[‡]*Klebsiella oxytoca**Neisseria gonorrhoeae**⁺*Proteus mirabilis****Наследно резистентни микроорганизми**Аеробни Грам негативни микро-организми*Pseudomonas aeruginosa*

*Покажана е задоволувачка активност во клинички студии за одобрените терапевтски индикации кај осетливи соеви.

[‡] ESBL-продуцирачките видови се вообичаено резистентни на флуорокинолони

⁺ Стапка на резистенција > 50% во една или повеќе држави



5.2 Фармакокинетски особености

Апсорпција и биорасположивост

Моксифлоксацин по орална администрација брзо и речиси комплетно се апсорбира. Апсолутната биорасположивост е речиси 91%.

Фармакокинетиката е линеарна по примање на еднаквата перорална доза од 50 до 800 mg и до 600 mg кај еднаквата дневна доза, во тек на 10 дена. По орална доза од 400 mg највисока концентрација од 3.1 mg/ml се постигнува за 0,5-4 часа по администрацијата. Највисоката и најниската концентрација во динамична рамнотежа (400 mg еднаш дневно) се 3,2 и 0,6 mg/ml респективно. Во стабилна состојба изложеноста во дозниот интервал е речиси 30% повисока отколку по првата доза.

Дистрибуција

Моксифлоксацин брзо се дистрибуира во екстраваскуларните простори; по доза од 400 mg се забележува AUC од 35 mg.h/l. Волуменот на дистрибуција во динамична рамнотежа (V_{ss}) изнесува приближно 2 l/kg. Во *in vitro* и *ex vivo* тестирањата се покажало дека моксифлоксацин се врзува за плазматските протеини приближно 40-42%, независно од концентрацијата на лекот. Моксифлоксацин главно се врзува со серумскиот албумин.

По давање на еднаквата доза од 400 mg моксифлоксацин интравенски (горно ниво) и перорално (долно ниво) биле забележани следниве највисоки концентрации (геометриска средина):

Ткиво	Концентрација	Размер во плазмата
Плазма	3,1 mg/l	
Плунка	3,6 mg/l	0,75 – 1,3
Течност во плускавец	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Бронхијална слузница	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Алвеоларни макрофаги	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Епителијална течност	20,7 mg/l	5 – 7
Максиларен синус	7,5 mg/kg	2,0
Етмоидален синус	8,2 mg/kg	2,1
Назални полипи	9,1 mg/kg	2,6
Интерстицијална Течност	1,0 ² mg/l	0,8 – 1,4 ^{2,3}
Женски генитален тракт*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴
* Интравенозна администрација на 400 mg единечна доза		
¹ 10 часа по употреба		
² неврзана концентарција		
³ од 3 часа до 36 часа по дозата		
⁴ на крај од инфузијата		

Биотрансформација

Моксифлоксацин поминува низ Фаза II на биотрансформација и се излачува преку ренални и билијарни / фекални патишта како непроменет лек, како и во форма на сулфометаболит (M1) и глукуронид (M2). M1 и M2 се единствените метаболити релевантни за човекот, и двете се микробиолошки неактивни.

Во клиничките испитувања од фаза I и во *in vitro* студиите, не се забележани метаболни фармакокинетски интеракции со други лекови кои се подложени на фаза I на биотрансформација, вклучувајќи цитохром P450 ензими. Не постои индикација за оксидативен метаболизам.



Елиминација

Моксифлоксацин се елиминира од плазмата со среден полу-живот на елиминација од приближно 12 часа. Кај доза од 400 mg клиренсот изнесува од 179 до 246 ml/min. Клиренсот преку бубрезите изнесува приближно 24 до 53 ml/min, што значи делумна тубуларна реапсорпција на лекот во бубрезите. По примање на 400 mg моксифлоксацин, излачувањето преку урината (околу 19% како непроменета супстанција, околу 2,5% како M1 и приближно 14% како M2) и преку фецесот (околу 25% како непроменета супстанција, околу 36% како M1 и M2 не се екскретирал преку фецесот). изнесуваат околу 96%.

При истовремена употреба на моксифлоксацин и ранитидин или пробенецид клиренсот преку бубрезите не се променил.

Постари пациенти и пациенти со мала телесна тежина

Кај доброволци со помала телесна тежина (пр. жени) и кај постари доброволци забележани се повисоки вредности на плазма концентрациите.

Ренално оштетување

Фармакокинетиката на моксифлоксацин кај пациенти со оштетувања на бубрезите (клиренс на креатинин $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Хепатално оштетување

Врз основа на на фармакокинетските студии кај пациенти со хепатална инсуфициенција (Child-Pugh A, B) невозможно е да се определи дали постои некоја разлика во споредба со здрави доброволци. 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 пациенти со нарушена функција на црниот дроб.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Во испитувања кај стаорци и мајмуни забележано е влијание врз хематопоетичкиот систем (мало намалување на бројот на еритроцити и тромбоцити). Моксифлоксацин (како и другите кинолони) дејствува хепатотоксично (зголемени вредности на ензимите на црниот дроб и вакуоларна дегенерација) кај стаорци, мајмуни и кучиња. Кај мајмуните дејствува токсично врз централниот нервен систем (конвулзии). Такво дејство било забележано по употреба на високи дози на моксифлоксацин или по долготрајна употреба.

Во испитувањата *in vitro* со бактерии и со клетки на цицачи било забележано дека моксифлоксацин, како и другите кинолони, дејствува генотоксично. Бидејќи тоа е последица на интеракција со бактериската гираза, а кај поголеми дози интеракција со топоизомераза II во клетките на цицачите, може да се претпостави прагот на концентрација за генотоксичност. Во испитувањата *in vivo* и покрај високите дози на моксифлоксацин не била забележана генотоксичност. Од тие причини, кај луѓето може да се обезбеди доволен праг на безбедност на терапевтската доза. Во првичните испитувања кај стаорци, моксифлоксацин не покажал карциногеност.

Најголемиот број на кинолони се фотореактивни и можат да предизвикаат фототоксичност, фотомутагеност и фотокарциногеност. За разлика од нив, моксифлоксацин не предизвикува фототоксичност и фотомутагеност, што било докажано со испитувања *in vitro* и *in vivo*. Други кинолони под исти услови дејствувале фототоксично и фотогенотоксично.

Големи дози на моксифлоксацин го инхибираат доводот на калиум во срцето и на тој начин можат да предизвикаат продолжување на интервалот QT. Во токсиколошки испитувања кај кучиња кои добивале перорални дози $\geq 90 \text{ mg/kg}$ – доведувајќи до плазматска концентрација $\geq 16 \text{ mg/l}$ –



забележано е продолжување на интервалот QT, но не и аритмија. Дури по многу висока кумулативна интравенска администрација 50-пати поголема од дозата за луѓе ($> 300 \text{ mg/kg}$) - плазматска концентрација $\geq 200 \text{ mg/l}$ (повеќе од 40-пати поголема од терапевтската доза по интравенска употреба) - забележана е појава на реверзибилни и нефатални вентрикуларни аритмии кај кучиња.

Познато е дека кинолоните предизвикуваат лезии на 'рскавицата на поголемите зглобови на уште неразвиените млади животни. Најмалата перорална доза на моксифлоксацин што кај младите кучиња била токсична за зглобовите, била 4-пати поголема од најголемата препорачана доза од 400 mg (за 50 kg телесна маса) врз основа на mg/kg, плазматските концентрации биле 2- до 3-пати поголеми од плазматската концентрација кај максималната терапевтска доза.

Во токсиколошки испитувања кај стаорци и мајмуни (кои добивале моксифлоксацин во период до 6 месеци) не биле забележани токсични дејства на очите. Кај кучињата што добивале високи орални дози ($\geq 60 \text{ mg/kg}$) со плазматски концентрации $\geq 20 \text{ mg/l}$ биле забележани промени во електроретинограмот и во изолирани случаи дошло до појава на атрофија на ретината.

Испитувањата на плодноста кај стаорци, зајаци и мајмуни покажуваат дека моксифлоксацин преминува во плацентата. Тератогеност или пречки во плодноста кај стаорци (перорално и интравенско) и мајмуни (перорално) при употреба на моксифлоксацин не е забележана. Забележано е одредено покачување на појавите на малформации на 'рбетот и ребрата кај фетуси на зајаци при доза (20 mg/kg и.в.), но само како последица на тешка токсичност кај мајката. Кај мајмуните и зајаци се зголемил бројот на абортуси кога терапевтските плазматски концентрации биле еднакви како кај луѓето. При употреба на дози 63-пати поголеми од максимално препорачаните на mg/kg со плазматски концентрации во обсега на хумани терапевтски дози, кај стаорци е забележано намалување на тежината на фетусите, зголемување на пренаталниот губиток, бременоста траела нешто подолго и забележана е спонтанa активност кај некои од младите машки и женски животни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Експииенси

Јадро на таблета

Микрокристална целулоза

Натриум кроскармелоза

Лактоза монохидрат

Магнезиум стеарат

Филм обвивка

Хипромелоза

Макрогол 4000

Железо оксид (E172)

Титаниум диоксид (E171)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години



6.4 Начин на чување

Полипропилен/алуминиум блистер

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување, за да се заштити од влага.

6.5 Примарно пакување

Картонска кутија со безбојни или бели блистери од полипропилен и алуминиум.

Кутија со 5 или 7 филм обложени таблети.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer 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

Авелокс 400 mg x 5 филм-обложени таблети: 11-1023/7

Авелокс 400 mg x 7 филм-обложени таблети: 11-1024/2

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

Авелокс 400 mg x 5 филм-обложени таблети: 14.09.2015

Авелокс 400 mg x 7 филм-обложени таблети: 14.09.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТ

06/2019

