

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. Име на лекарствения продукт**

AVELOX 400 mg/250 ml solution for infusion

АВЕЛОКС 400 mg/250 ml разтвор за инфузия

2. Качествен и количествен състав**2.1 Лекарствено вещество**

Moxifloxacin 1,6 mg/ml (400 mg/250 ml) под формата на moxifloxacin hydrochloride.

За помощните вещества вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Разтвор за инфузия.

Бистър разтвор с жълт цвят.

4. Клинични данни**4.1 Показания**

AVELOX 400 mg разтвор за инфузия е показан за лечение на:

- придобита в обществото пневмония;
- усложнени инфекции на кожата и кожните структури (вижте точка 4.4), причинени от бактерии, чувствителни към moxifloxacin при пациенти, които се нуждаят от първично парентерално лечение.

Необходимо е да се обърне внимание на официалните препоръки за правилното приложение на антибактериални препарати.

4.2 Дозировка и начин на приложение**Дозировка (възрастни)**

400 mg AVELOX, един път дневно чрез интравенозна инфузия.

За придобита в обществото пневмония – лечението може да започне с интравенозно приложение, последвано от перорално приложение на таблетки, когато е клинично показано.

За лечение на усложнени инфекции на кожата и кожните структури, които се нуждаят от начално интравенозно лечение, последвано от приложение на таблетки 400 mg moxifloxacin.

Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти в напреднала възраст, пациенти с ниско телесно тегло или при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция, пациенти на хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа.

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



Деца и подрастващи

Ефикасността и безопасността на AVELOX не е установена при деца и подрастващи (вижте част 4.3)

Начин на приложение

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

Ако е показано, разтворът за инфузия може да се приложи чрез Т-образна система едновременно със съвместими инфузионни разтвори (вижте също точка 6.6).

Продължителност на лечението

Препоръчаната обща продължителност на лечението при последващо приложение (интравенозно последвано от перорално) зависи от показанието, типа и тежестта на болестта и клиничния отговор.

- Придобита в обществото пневмония 7 – 14 дни

В клинични проучвания при хоспитализирани болни с придобита в обществото пневмония, повечето пациенти са преминали на перорално лечение до 4 дни.

- Усложнени инфекции на кожата и кожната структура 7 – 21 дни

В клинични проучвания при пациенти с усложнени инфекции на кожата и кожната структура средната продължителност на интравенозната терапия е приблизително 6 дни, със средна продължителност на цялостното лечение от приблизително 13 дни.

Не трябва да се превишава препоръчаната доза (400 mg един път дневно) и продължителността на лечението за показанието, което се лекува.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към moxifloxacin, други хинолони или някое от помощните вещества.
- Бременност и кърмене (вижте част 4.6).
- Деца и подрастващи.
- Пациенти с анамнестични данни за заболявания на сухожилията/ нарушения, свързани с лечение с хинолони.

След лечение с AVELOX са наблюдавани електрокардиографски промени под формата на удължаване на интервала QT в предклинични проучвания и при хора. Във връзка с лекарствената безопасност, AVELOX е противопоказан за лечение на пациенти с:

- Вродено или документирано придобито удължаване на QT интервал.
- Електролитни нарушения, особено при некоригирана хипокалиемия.
- Клинично значима брадикардия.
- Клинично значима сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване на лява камера.
- Анамнестични данни за симптоматични аритмии.

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

Поради липса на данни, AVELOX е противопоказан също за пациенти с увредена чернодробна функция (Child Pugh C) и при пациенти с повишени стойности на



трансаминази с повече от 5 пъти по-високи стойности от горната граница на нормалните стойности.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Известно е, че при хинолоново лечение могат да се получат припадъци. Да се използва внимателно при пациенти с нарушения на ЦНС, които могат да предразполагат към припадъци или намаляват прага на възбудимост за поява на припадъци.

- Ако се увреди зрението или се появят нежелани реакции, свързани със зрението, необходима е веднага консултация със специалист офталмолог.

- При хинолоново лечение с moxifloxacin могат да се появят възпаление и скъсване на сухожилие, особено при пациенти в напреднала възраст, както и при пациенти, които се лекуват едновременно с кортикостероиди. При първите признаци на болка или възпаление, пациентите трябва да прекъснат лечението с AVELOX и да осигурят почивка на засегнатите крайници.

- Доказано е, че при някои пациенти moxifloxacin удължава интервала QTc в електрокардиограмата. При анализа на електрокардиограмите, получени по време на клинични проучвания, удължаването на QTc интервалите, свързано с дозата от 400 mg при равновесни концентрации, достигнати на 3-ия ден (виж част 5.2) е със същата честота при интравенозно приложение, както е при перорално приложение (60 минутна инфузия: 7 ± 30 msec, 1,6% в сравнение с изходните стойности; таблетки: 6 ± 26 msec, 1,4% в сравнение с изходните стойности).

Лекарство, което понижава нивото на калий, трябва да се използва внимателно при пациенти, получаващи AVELOX.

Поради ограничен клиничен опит, AVELOX трябва да се използва внимателно при пациенти със съпътстващи проаритмични състояния, като тези с остра миокардна исхемия. Удължаването на QT интервала може да доведе до повишен риск от камерни аритмии, включително "torsade de pointes". Степента на удължаването на QT интервала може да се повиши със скоростта на инфузия и с повишаване на плазмените концентрации на лекарството. Следователно препоръчаната продължителност на инфузията (60 минути) не трябва да се намалява и да не се превишава препоръчаната доза.

Интравенозното лечение трябва да започне внимателно и пациентите трябва да се мониторират непрекъснато.

Ако по време на лечението с AVELOX се появят белези на сърдечна аритмия, лечението трябва да се прекъсне и да се направи ЕКГ.

- В случаите, когато се появят данни за чернодробно увреждане трябва да се извършат функционални тестове/изследвания на черния дроб.

- AVELOX разтвор за инфузия е само за интравенозно приложение. Интраартериално приложение трябва да се избягва, тъй като предклиничните проучвания показват възпаление на периаартериалната тъкан след инфузия по този начин.

- Съобщени са случаи на псевдомембранозен колит при използване на широкоспектърни антибиотици, включително и moxifloxacin; следователно тази диагноза трябва да се има пред вид при пациенти, които имат тежка диария по време или след употреба на AVELOX. При това клинично състояние трябва да се предприемат веднага адекватни терапевтични мерки. В тази ситуация са противопоказани лекарства, потискащи перисталтиката.



- Пациенти с фамилна анамнеза за или с актуални дефекти на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит са предразположени към хемолитични реакции, когато се лекуват с хинолони. Следователно AVELOX трябва да се използва внимателно при тези пациенти.
- Доказано е, че хинолоните причиняват фоточувствителни реакции в пациентите. Проучванията обаче доказват, че AVELOX притежава по-нисък риск от индуциране на фоточувствителни реакции. Въпреки това пациентите трябва да се съветват да избягват УВ-лъчи или интензивна и/или силна слънчева светлина по време на лечение с AVELOX.
- Много рядко са докладвани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции, включително и след първо приложение. Анафилактичните реакции в много редки случаи могат да прогресират до животозастрашаващ шок, в някои случаи след първото приложение. В тези случаи трябва веднага да се прекрати приложението на AVELOX и да започне подходящо лечение (напр. лечение на шок).
- Опитът на използване на последващо интравенозно/орално приложение на AVELOX при лечение на тежка, придобита в обществото пневмония (определена като пневмония с индекс на тежест > III) понастоящем е ограничен до приблизително 25% от пациентите, лекувани с AVELOX в клинични проучвания.
- Клиничната ефикасност на моксифлоксацин при лечение на тежки изгаряния, фасциити и инфекции на диабетното стъпало с остеомиелит не е установена. Доказателства за ефикасността при големи абсцеси е получена предимно от открито клинично проучване.
- Това лекарство съдържа 787 mg (приблизително 34 mmol) натрий за доза. Да се има пред вид при пациенти с контролирана диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с други лекарства

Не може да се изключи адитивен ефект на удължаване на QT интервала между тоxifloxacin и следните лекарства: антиаритмични лекарства клас А (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид) или антиаритмични лекарства клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), невролептици (напр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд), трициклически антидепресивни лекарства, някои антимикробни лекарства (спарфлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, противомаларийни лекарства, специално халофантрин), определени антихистаминови лекарства (терфенадин, астемизол, мизоластин), други (цизаприд, винкамин IV, бепредил, дифеманил). Този ефект може да доведе до повишен риск от камерни аритмии, изразен torsade de pointes. Следователно AVELOX е противопоказан при пациенти, лекувани с тези лекарства (вижте част 4.3).

Интервал от около 6 часа трябва да има между приложението на лекарства, съдържащи бивалентни или тривалентни катиони (напр. антиацидни, съдържащи магнезий или алуминий, диданозин таблетки, сукралфат и лекарства, съдържащи желязо или цинк) и приложението на AVELOX, филмирани таблетки.

След повторно дозиране при здрави доброволци, тоxifloxacin 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.



При проучвания, проведени с доброволци диабетици, едновременното приложение на пероралния AVELOX с глибенкламид е довело до понижаване на приблизително с 21% на пиковите плазмени концентрации на глибенкламид. Комбинирането на глибенкламид и тохифлохасин може теоритично да доведе до лека и преходна хипергликемия. Обаче наблюдаваните фармакокинетични промени на глибенкламид не водят до промени във фармакодинамичните параметри (кръвна захар, инсулин). Следователно не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие между тохифлохасин и глибенкламид.

Промени в INR

Съобщени са голям брой случаи, показващи повишаване на оралната антикоагулантна активност при пациенти, получаващи антибиотици, специално флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, клотримазол и някои цефалоспорини. Инфекциите и възпалителните състояния, възрастта и общото състояние на пациента са рискови фактори. При тези обстоятелства е трудно да се прецени дали инфекцията или антибиотичната терапия причинява нарушение на INR. Трябва да се предприемат предпазни мерки като често се мониторира INR. Ако е необходимо антикоагулантната дозировка трябва да се коригира, колкото трябва. При здрави доброволци трябва да се приложат предпазните мерки за варфарин, както и при други антикоагуланти, ако са получени отрицателни резултати по време на проучване на взаимодействието между тохифлохасин и варфарин.

Не са наблюдавани взаимодействия след едновременно приложение на тохифлохасин с: ранитидин, пробенецид, орални контрацептиви, калциеви добавки, теофилин или итраконазол.

Ин витро проучвания с човешки цитохром P-450 ензими подкрепят тези данни. Като се имат пред вид данните, малко вероятно е метаболитно взаимодействие с цитохром P-450 ензими.

Парентерално приложение на морфин с орален AVELOX води до леко намаление в C_{max} (17%) на тохифлохасин, което се счита, че не е клинично значимо.

Взаимодействие с храна

AVELOX няма клинично значимо взаимодействие с храната, включително с млечни произведения.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Не е преценена безопасността на AVELOX по време на бременност при хора. Обратими увреждания на ставите са описани при деца, получавали хинолони, обаче този ефект не е съобщен при плода.

Проучванията при животни доказват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3 Предклинични данни). Потенциалният риск за хора не е известен.

Следователно използването на AVELOX по време на бременност е противопоказано.

Период на кърмене:

Както и при другите хинолони е установено, че тохифлохасин уврежда хрущяла на носещите стави при недоразвити животни. Предклиничните данни показват, че малки количества тохифлохасин се секретират в човешкото мляко. Следователно кърменето по време на употреба на тохифлохасин е противопоказано.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флуорохинолоните могат да доведат до увреждане способността на пациентите да шофират или работят с машини, поради реакции от страна на централната нервна система (напр. световъртеж). Пациентите трябва да се посъветват да се наблюдават как реагират на AVELOX преди на шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани реакции

Следните нежелани реакции са докладвани след лечение с AVELOX (комбиниран анализ на пациенти, лекувани само перорално и такива, лекувани последователно с интравенозна/перорална форма).

Честотите са представени по-долу:

Често срещани:	$\geq 1\%$	до	$< 10\%$
Нечести:	$\geq 0,1\%$	до	$< 1\%$
Редки:	$\geq 0,01\%$	до	$< 0,1\%$
Много редки:			$< 0,01\%$

Нежелани реакции общи:

Често срещани:	Коремна болка, главоболие, реакция на инжекционното място (напр. оток, реакция на свръхчувствителност, възпаление, болка, и по-малко от 1% флебит)
Не-чести:	Астения, болка в гърба, неразположение, болка в гърдите, алергична реакция, болка в краката
Много редки:	Свръхчувствителност: анафилактична реакция, анафилактичен шок (вероятно животозастрашаващ)

Нервна система:

Често срещани:	Световъртеж
Нечести:	Безсъние, световъртеж, нервност, сънливост, безпокойство, тремор, парестезия, обърканост, депресия
Редки:	Халюцинация, деперсонализация, некоординираност, възбудимост, нарушения в съня, кошмари, гърчове
Много редки:	Психотични реакции

Стомашно-чревен тракт:

Често срещани:	Гадене, диария, повръщане, диспепсия
Не-чести:	Сухота в устата, гадене и повръщане, метеоризъм, запек, монилиаза в устната кухина, безапетитие, стоматит, глосит
Много редки:	Псевдомембранозен колит (в много редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения), хепатит (предимно холестатичен)

Сърдечно-съдова система:

Често срещани:	При пациенти със съпътстваща хипокалиемия: удължаване на QT интервал
Не-чести:	Тахикардия, периферен оток, хипертония, сърцебиене, предсърдно



трептене, ангина пекторис, при пациенти с нормокалиемия:
удължаване на QT интервал
Редки: Вазодилатация, хипотония, синкоп
Много редки: Вентрикуларни аритмии, torsade de pointes (вижте част 4.4)

Дихателна система:

Не-чести: Задух

Мускуло-скелетна система:

Нечести: Артралгия, миалгия
Редки: Тендинит
Много редки: Скъсване на сухожилие

Кожа:

Нечести: Обрив, сърбеж, изпотяване, уртикария
Редки: Суха кожа
Много редки: Синдром на Stevens-Johnson

Сетивни органи:

Често срещани: Промени във вкуса
Не-чести: Амблиопия
Редки: Шум в ушите, нарушения в зрението, поради реакции на централната нервна система (напр. световъртеж или обърканост), паросмия (включително промяна в мириса, намалено обоняние и в редки случаи загуба на обонянието и/или вкуса)

Пикочо-полова система:

Нечести: Вагинална монилиаза, вагинит

Лабораторни находки:

Често срещани: Патологични функционални чернодробни тестове (най-често умерено повишаване на AST/ALT и/или билирубин)
Нечести: Повишаване на δ -GT, повишаване на амилаза, левкопения, намаляване на протромбина, еозинофилия, тромбоцитемия, тромбоцитопения, анемия
Редки: Хипергликемия, хиперлипидемия, повишаване на протромбина, жълтеница (предимно холестатична), повишаване на LDH (във връзка с патологична чернодробна функция), повишаване на креатинин или урея

Следните нежелани реакции са с по-висока честота в подгрупата на пациентите, лекувани последователно интравенозно/орално:

Чести: Обрив, повишени гама-глутамил трансаминаза
Нечести: Халюцинация, възбудимост, гърчове, вазодилатация, хипотония, псевдомембранозен колит, камерна аритмия, нарушение на зрението при реакции от страна на ЦНС (например световъртеж или обърканост), повишаване на LDH, повишаване на креатинин или урея



Докладвани са изолирани случаи на следните нежелани реакции след лечение с други флуорохинолони, които могат вероятно да се появят по време на лечението с AVELOX: преходна загуба на зрение, нарушения в равновесието, включващи атаксия, хипернатриемия, хиперкалциемия, неутропения, хемолиза.

4.9 Предозиране

Не се препоръчват специфични предпазни мерки след инцидентно предозиране. Трябва да се започне обща симптоматична терапия. Едновременно приложение на медицински въглен с доза от 400 mg орално или интравенозно AVELOX ще намали системната наличност на лекарството съответно с повече от 80% или 20%. Ранното използване на медицински въглен по време на абсорбцията може да бъде полезно за предпазване от прекомерно повишаване на системната наличност на moxifloxacin в случаи на орално предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хинолоново антибактериално средство (АТС код: J01 MA 14).

Механизъм на действие

Moxifloxacin притежава ин витро активност срещу много Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми.

Бактерицидното действие на moxifloxacin е резултат от инхибирането на топоизомераза II (DNA gyrase) и топоизомераза IV, които са необходими за бактериалната ДНК репликация, транскрипция, възстановяване и рекомбиниране. Изглежда, че С8-метокси групата допринася за повишената активност и по-нисък подбор на резистентни мутанти на Грам-положителните бактерии в сравнение с С8-Н групата. Наличието на голям бициклоаминен заместител на С-7 позиция предпазва от ефективно навлизане, свързано с Nor A и pmg A гени, наблюдавано при определени Грам-положителни бактерии.

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

Взаимодействие с микробиологично изследване

Лечението с moxifloxacin може да даде фалшиво отрицателен резултат при микробиологично изследване (посявка) за *Mycobacterium* spp. чрез потискане на бактериалния растеж.

Влияние върху чревната флора при хора

След орално приложение на AVELOX при доброволци са наблюдавани следните промени в чревната флора: *E. coli*, *Bacillus* spp., *Enterococci* и *Klebsiella* spp. са редуцирани, както и анаеробите *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, и *Peptostreptococcus*. *B. fragilis* е повишил броя си. Тези промени са се възстановили в нормални стойности до две седмици. Няма промени за *Clostridium difficile* (MIC₉₀ 2 mg/l) и неговият токсин след приложение на moxifloxacin. AVELOX не е показан за лечение на *Clostridium difficile*.

Резистентност



Механизмът на действие на хинолоните, включително моксифлоксацин е различен от този на макролиди, пеницилини, цефалоспорини, аминогликозиди или тетрациклини; следователно микроорганизмите, резистентни към тези лекарства могат да са възприемчиви към моксифлоксацин или други хинолони. Не е известна кръстосана резистентност между моксифлоксацин и други класове антибиотици.

Ин витро резистентност към моксифлоксацин се развива бавно посредством многократни мутации. Резистентност към моксифлоксацин се установява ин витро с честота между 10^{-7} - 10^{-10} за Грам-положителните бактерии.

Кръстосана резистентност е наблюдавана между моксифлоксацин и други хинолони срещу Грам-отрицателните бактерии. Грам-положителните бактерии, резистентни към други хинолони, могат да бъдат все още възприемчиви към моксифлоксацин.

Ин витро данни за чувствителност

EUCAST клинични критични концентрации (MIC) за моксифлоксацин (30 април 2004):

МИКРООРГАНИЗЪМ	ЧУВСТВИТЕЛЕН	РЕЗИСТЕНТЕН
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	≥ 0,5 mg/l
<i>H. influenzae M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	≥ 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	≥ 1,0 mg/l
Гранични стойности, несвързани с определен вид (Non-species related breakpoints)*	≤ 0,5 mg/l	≥ 1,0 mg/l

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

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

Институтът за клинични и лабораторни стандарти представя гранични MIC и диск дифузионни гранични стойности (M100-S15, 2005)

МИКРООРГАНИЗЪМ	ЧУВСТВИТЕЛЕН	МЕЖДИННА	РЕЗИСТЕНТЕН
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1,0 mg/l ^a ≥ 18 mm ^b	2 mg/l ^a 15 – 17 mm ^b	≥ 0,5 mg/l ^a ≤ 14 mm ^b
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 1 mg/l ^c ≥ 18 mm ^d	= =	= =
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ^e ≥ 24 mm ^f	1 mg/l ^e 21 – 23 mm ^b	≥ 2,0 mg/l ^e ≤ 20 mm ^g



^a Този стандарт за интерпретация е приложим само за тестовете за чувствителност с разреждане в бульон като е използван катион-коригиран Mueller-Hinton бульон (СМВН) с 2-5% лизирана конска кръв при 35 °С±2 градуса за 20 – 24 часа.

^b Този стандарт за интерпретация е приложим само за тестовете по диск дифузионен метод, като е използван Mueller-Hinton агар, обогатен с 5% овча кръв, инкубирана в 5%CO₂ при 35 °С±2 градуса за 20 – 24 часа.

^c Този стандарт за интерпретация е приложим само за тестовете за чувствителност с разреждане в бульон за *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae*, като е използвана бульонова тест среда за *Haemophilus* (НТМ), инкубирана при обикновена температура при 35 °С±2 градуса за 20 – 24 часа.

^d Този стандарт за интерпретация е приложим само за тестовете по диск дифузионен метод за *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae*, като е използвана НТМ, инкубирана при 5%CO₂ при 35 °С±2 градуса за 16 – 18 часа.

^e Този стандарт за интерпретация е приложим само за тестовете за чувствителност с разреждане в бульон като е използван СМВН, инкубирана при обикновена температура от 33 до 35 °С (да не превишава 35 °С) градуса за 16 – 20 часа.

^f Този стандарт за интерпретация е приложим само за тестовете по диск дифузионен метод, като е използван Mueller-Hinton агар, инкубиран при обикновена температура от 33 до 35 °С (да не превишава 35 °С) градуса за 16 – 20 часа.

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

Общо чувствителни видове

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

*Staphylococcus aureus**

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus agalactiae (group B)

*Streptococcus pyogenes** (group A)

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

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

*Escherichia coli**

Enterobacter cloacae

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

*Haemophilus influenzae**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**#

*Proteus mirabilis**

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis



<i>Prevotella spp.</i> *
Други микроорганизми <i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnettii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Видове за които придобитата резистентност може да е проблем <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ⁺
Резистентни микроорганизми
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми <i>Staphylococcus aureus</i> * (метицилин- резистентен) <i>Enterococcus faecalis</i> (гентамицин-резистентен)
* Клиничната ефикасност е доказана за moxifloxacin чувствителни изолати в одобрени клинични показания # ESBL-получени щамове са обикновено резистентни към флуорохинолони + Честота на резистентност >10% в повечето страни на ЕС

Сравнение на допълнителни фармакокинетични/фармакодинамични параметри

Определени фармакокинетични/фармакодинамични параметри имат прогностична стойност за клиничната ефикасност на антибиотиците. При хинолони и при пациенти, нуждаещи се от хоспитализация, отношение AUC/MIC₉₀ по-голямо от 125 и отношение C_{max}/MIC₉₀ 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/MIC₉₀ по-голямо от 30-40 е с благоприятна прогностична стойност за клинично повлияване. Следната таблица предлага съответните ФК/ФД допълнителни параметри за интравенозно и орално приложение на 400 mg moxifloxacin, изчислени въз основа на данните за еднократно приложение:

Начин на приложение	интравенозно		орално		
	Параметър	AUC/MIC ₉₀ (h)	C _{max} /MIC ₉₀ ^{a)}	AUC/MIC ₉₀ (h)	C _{max} /MIC ₉₀
(средна стойност)					
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

Например в случай на вътреболнична инфекция, причинена от *Streptococcus pneumoniae* с минимална инхибиторна концентрация от 0,125 mg/l и лекуван с 400 mg moxifloxacin, AUC/MIC₉₀ и C_{max}/MIC₉₀ ще бъдат най-малко 2 пъти над необходимите прагови стойности, прогностични за клинична ефикасност, независимо от начина на приложение.

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 орално приложение (3,1 mg/l). AUC стойността от приблизително 39 mg h/l след интравенозно приложение е малко по-висока от наблюдаваната след орално приложение (35 mg h/l), в съответствие с абсолютната бионаличност от приблизително 91%. При здрави доброволци пиковите и постоянни равновесни концентрации след 400 mg интравенозна едночасова инфузия, един път дневно са били 4,1 – 5,9 и 0,43 – 0,84 mg/l, съответно 3,2 и 0,6 mg/l след орално приложение. При пациенти са били наблюдавани средни равновесни плазмени концентрации от 4,4 mg/l.

Във фаза I, по-високи плазмени концентрации са наблюдавани при здрави доброволци с ниско телесно тегло (като жени) и при пациенти в напреднала възраст. Това не е потвърдено в клинични проучвания III фаза. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в зависимост от възрастта или пола след приложение на интравенозен moxifloxacin.

Фармакокинетиките са линейни в граници 50 – 1200 mg еднократна орална доза, до 600 mg еднократна интравенозна доза и до 600 mg един път дневно за повече от 10 дни.

Има линейна зависимост между C_{max} на moxifloxacin и удължаване на QTc-интервала, характеризиращо се с по-плоска крива. Много вероятно е наличие на забавяне във времето между C_{max} и максималното QTc-удължаване.

Разпределение:

Moxifloxacin се разпределя бързо към екстраваскуларното пространство. Обемът за разпределение в равновесни концентрации (V_{ss}) е приблизително 2 l/kg. Експерименти in vitro и ex vivo показват свързване с протеините приблизително 40 – 42%, независимо от концентрацията на лекарството. Moxifloxacin се свързва главно със серумния албумин.

Следните стойности на пиковите концентрации (геометрична стойност) са установени след интравенозно (горна част на таблицата) и орално (долна част на таблицата) приложение на еднократна 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
Мехурна течност	1,75 ¹ mg/l	1,7 ¹
Интерстициална течност	1,0 ² mg/l	0,8 – 2,5 ^{2,3}
тъкан	концентрация (p.o.)	място:плазма отношение (p.o.)
Плазма	3,1 mg/l	--
Слюнка	3,6 mg/l	0,75-1,3
Мехурна течност	1,6 ¹	1,7 ¹
Бронхиална мукоза	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Алвеоларни макрофаги	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Течност, покриваща епитела	20,7 mg/l	5 - 7
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 доза
-

Метаболизъм:

Мохифлохасин е подложен на биотрансформация фаза II и се екскретира чрез бъбреците приблизително 40% и чрез жлъчка/изпражнения приблизително 60% като непроменено лекарство, както и под формата на сулфо-компонент (M1) и като глюкуронид (M2). M1 и M2 са микробиологично неактивни метаболити, характерни за хората.

При клинични проучвания в I-ва фаза и ин витро проучвания не са наблюдавани метаболитни фармакокинетични взаимодействия с други лекарства, подложени на биотрансформация фаза I, които използват цитохром P-450 ензими. Няма данни за оксидативен метаболизъм.

Елиминиране:

Мохифлохасин се елиминира от плазмата с елиминационен полуживот приблизително 12 часа. Стойността на средния телесен клирънс след еднократна доза от 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. Бъбречният клирънс възлиза на около 24 – 53 ml/min, като предполага частична тубуларна реабсорбция на лекарството от бъбреците.

След приложение на 400 mg мохифлохасин, възстановяването на дозата (непроменено лекарство и метаболити) е приблизително 96 - 98 %, независимо от начина на приложение. След 400 mg интравенозна инфузия възстановяването на непромененото лекарство от урината е приблизително 22 % и от изпражненията приблизително 26 %. След перорален прием на 400 mg, възстановяването на непромененото лекарство от урината е приблизително 19 % и от изпражненията приблизително 25 %.

Едновременното приложение на мохифлохасин с ранитидин или пробенецид не променя бъбречния клирънс на основното съединение.

Фармакокинетичните свойства на мохифлохасин не се различават значително при пациенти с увредена бъбречна функция (включително с креатининов клирънс по-висок от 20 ml/min/1,73 m²). С влошаването на бъбречната функция, концентрациите на M2 метаболита (глюкуронид) се повишават до 2,5 пъти (с креатининов клирънс 30 ml/min/1,73 m²). Няма данни за използването на мохифлохасин при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min/1,73 m² и пациенти на бъбречна диализа.

Въз основа на проведените до сега фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child Pugh A, B), не е възможно да се определи дали има някакви различия в сравнение със здравите доброволци. Увредената чернодробна функция е свързана с по-висока концентрация на M1 в плазмата, докато експозицията на основното съединение е сравнима с тази при здрави доброволци. Има недостатъчен опит с клинично използване на мохифлохасин при пациенти с увредена чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефекти върху хемопоезичната система (леко повишаване на броя на еритроцитите и тромбоцитите) са наблюдавани при плъхове и маймуни. Както и при другите хинолони хепатотоксичност (повишени чернодробни ензими и вакуолна дегенерация) е наблюдавана



при плъхове, маймуни и кучета. При маймуни е установена токсичност за централната нервна система (конвулсии). Тези ефекти са наблюдавани само след лечение с високи дози на моxifloxacin или след продължително лечение. След интравенозно приложение данните, показателни за системна токсичност са ограничени по отношение на ЦНС (50-минутна инфузия на маймуни 80mg/kg: хипоактивност, спастични движения, саливация). Ефектите са по-силно изразени, когато моxifloxacin е прилаган като болусна инжекция (45 mg/kg), но не са наблюдавани когато моxifloxacin (40 mg/kg) е прилаган под формата на бавна инфузия за повече от 50 минути.

Мохifloxacin, както и другите хинолони, е генотоксичен в ин витро изследвания, при които са използвани бактерии или клетъчни линии от бозайници. Тъй като тези ефекти могат да се обяснят с взаимодействие с гиразата на бактериите и - при по-високи концентрации - с взаимодействието с топоизомераза II от клетките на бозайници, може да бъде определена праговата концентрация за генотоксичност. В ин vivo проучвания не е установена генотоксичност, въпреки факта, че са използвани много високи дози моxifloxacin. По този начин могат да се осигурят достатъчно данни за безопасността на лекарството при хора, когато се използва терапевтична доза. Мохifloxacin не е канцерогенен при плъхове (initiation-promotion study).

Много хинолони са фотореактивни и могат да причинят фототоксични, фотомутагенни и фотоканцерогенни ефекти. Обратно за моxifloxacin е доказано, че не притежава фототоксични и фотогенотоксични свойства, когато е изследван в подробна програма за ин витро и ин vivo проучвания. При същите условия други хинолони причиняват увреждания.

Мохifloxacin във високи концентрации е инхибитор на бързия компонент на забавено коригиране на калия в сърцето и по този начин може да причини удължаване на QT интервала. Токсикологичните проучвания при кучета с използване на орални дози от ≥ 90 mg/kg mg/l, водещи до плазмени концентрации ≥ 16 mg/l са причинили удължаване на QT-интервала, но не аритмии. Само след много високо кумулативно интравенозно приложение на високи дози 50 пъти по-високи от човешката доза (> 300 mg/kg), водещи до плазмени концентрации ≥ 200 mg/l (30 пъти по-високо от терапевтично ниво след интравенозно приложение) са наблюдавани обратими не-фатални камерни аритмии. След интравенозно приложение на моxifloxacin 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 повече от 60 минути.

За хинолоните е известно, че причиняват увреждания на хрущяла на големите свързващи стави при недоносени животни. Най-ниската перорална доза на моxifloxacin, причиняваща токсичност на ставите при млади кучета, е 4 пъти по-висока от максималната препоръчителната терапевтична доза от 400 mg (50 kg телесно тегло) въз основа mg/kg, с плазмени концентрации 2 до 3 пъти по-високи от тези при максимална терапевтична доза.

Проучванията за токсичност при плъхове и маймуни (повторно дозиране в продължение на шест месеца) показват липсата на данни за очна токсичност. При кучета високи орални дози (≥ 60 mg/kg), водещи до плазмени концентрации ≥ 20 mg/l, са причинили промени в електроретинограмата и в изолирани случаи атрофия на ретината.



Проучванията върху репродукцията при плъхове, зайци и маймуни показват преминаване на moxifloxacin през плацентата. Проучванията при плъхове (орално и интравенозно) и маймуни (орално) не показват данни за тератогенност или увреждане на фертилитета след приложение на moxifloxacin. Леко повишена честота на вертебрални малформации и малформации на ребрата е наблюдавана при зародиши на зайци, но само при доза (20 mg/kg i.v.), която е свързана със силна токсичност за майката. Има повишена честота на абортите при маймуни и зайци при човешки терапевтични плазмени концентрации. При плъхове е установено понижаване на телесното тегло на плода, повишена честота на абортите, леко удължена продължителност на бременността и повишена спонтанна активност при някои членове от потомството от двата пола, при употреба на дози 63 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза в mg/kg телесно тегло с плазмени концентрации в рамките на човешката терапевтична доза.

При проучване на локалната поносимост при кучета не са установени белези за локална непоносимост, когато moxifloxacin е прилаган интравенозно. След интраартериално инжектиране са наблюдавани възпалителни промени, включващи периартериалните меки тъкани, което показва, че интраартериалното приложение на moxifloxacin трябва да се избягва.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Sodium chloride
Hydrochloric acid
Sodium hydroxide
Water for injections

250 ml инфузионен разтвор съдържа 34 mmol натрий.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Установено е, че следните инфузионни разтвори са несъвместими с AVELOX 400 mg:

Натриев хлорид 10% и 20% разтвор.

Натриев хидроген карбонат 4,2% и 8,4% разтвор.

6.3 Срок на годност

Полиолефинов сак: 3 години.

Стъклен флакон: 5 години.

Продуктът трябва да се използва веднага след отваряне.

Да не се използва след изтичане срока на годност, означен върху опаковката.

6.4 Специални предпазни мерки при 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.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Полиолефинови сакове с полипропиленово място за приложение, запечатани в опаковка от алуминиево фолио.

Разтворите за инфузия се предлагат в опаковки от 250 ml по 5 и 12 сака.



Картонени кутии, съдържащи стъклени флакони, П-ри хидролитичен тип с каучукови запушалки.

Продуктът се предлага в опаковки 250 ml по 1 и 5 флакона.

6.6 Указания при употреба

Този продукт е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

Установено е, че следните инфузионни разтвори са съвместими с AVELOX 400 mg разтвор за инфузия:

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).

AVELOX 400 mg разтвор за инфузия 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. Производител и притежател на разрешението за употреба

Bayer HealthCare AG, Germany

8. Регистрационен номер

9. Дата на първа регистрация

30.11.2003 г.

10. Дата на последна редакция на кратката характеристика на продукта

06.07.2005 г.

Avelox iv EU SPC 04

