

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

AVELOX 400 mg Tablets

АВЕЛОКС 400 mg таблетки

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество

Една филмирана таблетка съдържа 436,8 mg moxifloxacin hydrochloride, еквивалентен на 400 mg moxifloxacin.

3. Лекарствена форма

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

4. Клинични данни

4.1. Показания

AVELOX 400 mg филмирани таблетки са показани при лечение на следните бактериални инфекции:

- обостряне на хроничен бронхит;
- придобита извън болница пневмония (с изключение на тежките форми);
- остър бактериален синусит (адекватно диагностициран);
- инфекции на кожата и меките тъкани.

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

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка (възрастни)

Една таблетка 400 mg един път дневно.

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти в напреднала възраст, с ниско телесно тегло, при пациенти с лека до тежка степен нарушена бъбречна функция или такива на хронична диализа – хемодиализа или продължителна амбулаторно провеждана перитонеална диализа (вижте част 5,2).

Няма достатъчно данни за пациенти с нарушена чернодробна функция (вижте част 4,3).

Начин на приложение

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

Продължителност на приема

AVELOX 400 mg филмирани таблетки трябва да се използват със следната продължителност:

при обостряне на хроничен бронхит	5-10 дни
придобита в обществото пневмония	10 дни
остър синусит	7 дни
инфекции на кожата и меките тъкани	7 дни

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №

685/08.11.05

112207/04.01.06
Мисир



AVELOX 400 mg филмирани таблетки са изследвани в клинични проучвания с максимална продължителност 14 дни.

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

4.3. Противопоказания

- известна свръхчувствителност към моxифлоxасин, други хинолони или някоя от другите съставки на таблетките;
- бременност и кърмене (вижте точка 4,6);
- деца и подрастващи;
- пациенти с анамнестични данни за възпаление на сухожилия/нарушение, свързано с прием на хинолони.

В предклинични проучвания и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след приемане на моxифлоxасин, под формата на удължаване на QT интервала. Поради това, за гарантиране на безопасността на препарата, приема на AVELOX 400 mg е противопоказан при:

- вродено или придобито, документирано състояние на удължен QT интервал;
- електролитни нарушения, особено некоригирана хипокалиемия;
- клинично значима брадикардия;
- клинично значима сърдечна недостатъчност с намалена лявокамерна фракция на изтласкване;
- анамнеза за симптоматични аритмии.

AVELOX не трябва да се приема заедно с други лекарства, удължаващи QT интервала (вижте точка 4,5).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- При лечение с хинолони могат да се наблюдават гърчове. Мохифлоxасин трябва да се използва внимателно при пациенти с нарушения на ЦНС, които могат да предразполагат към гърчове или по-нисък праг на възбудимостта.
- При поява на нарушения в зрението или каквито и да е ефекти върху очите, незабавно трябва да се потърси консултация с офталмолог.
- По време на терапия с хинолони могат да се наблюдават възпаление и скъсване на сухожилия, особено при пациенти в напреднала възраст, както и при тези, които се лекуват едновременно с кортикостероиди. При първите признаци на болка или възпаление, пациентите трябва да прекъснат лечението с AVELOX и да осигурят покой на засегнатите крайници.
- Доказано е, че моxифлоxасин води до удължаване на QT интервала при някои пациенти. Анализът на ЕКГ данните, получени при клиничните проучвания сочи, че удължаването на QT интервала от моxифлоxасин е 6 msec, ± 26 msec, 1,4% в сравнение с изходното ниво.

Лекарство, което води до намаляване на нивото на калия трябва да бъде използвано внимателно при пациенти, приемащи моxифлоxасин.

Мохифлоxасин трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти, предразположени към аритмии – напр. с остра миокардна исхемия.

Удължаването на QT интервала може да повиши риска от поява на камерни аритмии, включително „torsade de pointes”. Степента на промяна на



продължителността на QT интервала е пропорционална на дозировката на препарата. Следователно не трябва да бъде превишена препоръчителната дозировка. Ползата от прилагането на moxifloxacin, особено при не особено тежки инфекции, трябва да бъде внимателно съобразено с информацията, съдържаща се в този раздел.

При поява на данни за сърдечна аритмия по време на терапията с AVELOX, неговият прием трябва да бъде спрян и да се направи ЕКГ.

- При поява на данни за чернодробно нарушение трябва да се извършат съответни тестове/изследвания, когато се появят индикации за чернодробна дисфункция.
- Докладван е псевдомембранозен колит във връзка с употреба на широкоспектърни антибиотици, включително moxifloxacin; следователно е важно да се има пред вид тази диагностична възможност при пациенти с тежка диария, възникваща по време на или непосредствено след прекратяване приема на AVELOX. В тези случаи следва незабавно да бъдат приложени адекватни терапевтични мерки. Лекарствата, подтискащи перисталтиката са противопоказани.
- Пациенти с фамилна анамнеза или с наличен глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит са предразположени към поява на хемолитични реакции при терапия с хинолони. Следователно AVELOX трябва да се използва внимателно при тези пациенти.
- Хинолоните предизвикват поява на фоточувствителни реакции при пациенти. Проучвания обаче са доказали, че moxifloxacin се характеризира с по-малък риск за индуцирането на фоточувствителни реакции. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват както УВ лъчи, или продължително излагане и/или силна слънчева светлина по време на лечение с moxifloxacin.
- Много рядко са докладвани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции, включително непосредствено след първия прием. Анафилактичните реакции в много редки случаи могат да прогресират до животозастрашаващ шок, в някои случаи след първото приложение. В тези случаи приемането на moxifloxacin трябва незабавно да бъде прекратено и да започне подходящо лечение (лечение на шок).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Взаимодействие с лекарствени продукти

Не може да бъде изключен адитивен ефект върху удължаването на QT интервала между moxifloxacin и следните лекарствени продукти – антиаритмични лекарства от клас 1А (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид) или антиаритмични лекарства от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), невролептици (напр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд), трициклични антидепресанти, определени антимикробни продукти (спарфлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, противомаларийни специално халофантрин), някои антихистаминови продукти (терфенадин, астемизол, мизоластин), други (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил). Този ефект може да повиши риска от камерни аритмии и по-специално „torsade de pointes”. Поради това moxifloxacin е противопоказан при пациенти, лекувани с тези лекарства (вижте точка 4.3).

Между приема на препарати, съдържащи бивалентни или тривалентни катиони (антиацидни продукти, съдържащи магнезий или алуминий; таблетки диданозин;



препарати, съдържащи желязо и цинк) и приема на AVELOX трябва да има интервал от около 6 часа.

Едновременното приемане на въглен с перорална доза от 400 mg води до изразено подтискане на абсорбцията на лекарството и намаляване на плазмената му концентрация с повече от 80%. Следователно, едновременното прилагане на двата продукта не се препоръчва (освен в случаите на предозиране, вижте част 4.9).

След няколкократно прилагане на здрави доброволци е установено, че moxifloxacin повишава C_{max} на дигоксин с около 30% без да повлиява AUC и trough level. Не се изискват предпазни мерки.

В проучвания върху диабетици доброволци, едновременното приложение на AVELOX и глибенкламид води до приблизително 21% намаление на пиковата плазмена концентрация на глибенкламид. Едновременното приложение на глибенкламид и moxifloxacin може теоретично да доведе до умерена и преходна хипергликемия. Въпреки това обаче наблюдаваните промени във фармакокинетиката на глибенкламид не водят до промени в неговата фармакодинамични параметри (ниво на кръвната захар, инсулин). Следователно не е клинично значимо наблюдаваното взаимодействие между глибенкламид и moxifloxacin.

Промени на INR

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

Не са установени взаимодействия след едновременен прием на moxifloxacin с: ранидин, пробенецид, орални контрацептиви, калциеви добавки, парентерално приложен морфин, теофилин, атенолол или итраконазол.

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

Забележка: Проучвано е взаимодействието на moxifloxacin и теофилин при едновременно приложение с дозировка на moxifloxacin 2x200 mg.

Взаимодействие с храна

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

4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

Няма данни относно безопасността на moxifloxacin при употреба по време на бременност при хора. Проучванията върху репродукцията на плъхове и маймуни не



разкриват данни за тератогенност или увреждане на фертилитета. Установено е обаче, както и при другите хинолони, че тоxifloxacin уврежда хрущяла на носещите стави при недоразвити животни. Предклиничните данни показват, че малки количества тоxifloxacin могат да се секретират в човешкото мляко. Следователно употребата на тоxifloxacin по време на кърмене и бременност е противопоказана.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флуорохинолоните могат да доведат до нарушаване на способността на пациентите за шофиране и работа с машини поради реакции от страна на ЦНС (световъртеж). Пациентите трябва да се посъветват да проверят ефекта на приема на тоxifloxacin преди да шофират или работят с машини.

4.8. Нежелани реакции

Следните нежелани реакции са били описани при лечение с АВЕЛОКС.

Честотата на поява е дадена както следва:

често срещани	≥ 1% до <10%
не често срещани	≥ 0.1% до <1%
рядко срещани	≥ 0.01% до <0.1%
много рядко срещани	< 0.01%

С изключение на гадене и диария, всички останали нежелани реакции са наблюдавани с честота под 3%.

Организъм като цяло

често срещани	коремна болка, главоболие
не често срещани	слабост, болка, болка в гърба, неразположение, болка в гърдите, алергична реакция, болка в крайниците
много рядко срещани	свръхчувствителност: анафилактична реакция, анафилактичен шок (потенциално животозастрашаващ), ангиоедем (включая ларингеален едем, потенциално животозастрашаващ)

Нервна система

често срещани	световъртеж
не често срещани	безсъние, световъртеж, нервност, сънливост, тревожност, тремор, парестезии, обърканост, депресия
рядко срещани	халюцинации, деперсонализация, некоординираност, ажитираност, нарушения в съня, абнормни сънища, конвулсии
много рядко срещани	психотична реакция

Гастро-интестинална система

често срещани	гадене, диария, повръщане, диспептични оплаквания
не често срещани	сухота в устата, гадене и повръщане, газове,



много рядко срещани	запек, орална монилиаза, анорексия, стоматит, глосит псевдомембранозен колит (в много редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения), хепатит (предимно холестатичен)
Кардио-васкуларна система често срещани	
не често срещани	при пациенти със съпътстваща хипокалиемия – удължаване на QT интервала тахикардия, периферен оток, хипертензия, палпитации, предсърдни фибрилации, ангина пекторис, при пациенти със нормокалиемия – удължаване на QT интервала
рядко срещани много рядко срещани	вазодилатация, хипотензия, синкоп камерни аритмии, „torsade de pointes” и сърдечен арест, особено при пациенти с тежко изразена проаритмогенна диатеза (вижте точка 4.4)
Дихателна система не често срещани	
	задух
Мускуло-скелетна система не често срещани рядко срещани много рядко срещани	
	болки в ставите и мускулите тендинит руптура на сухожилие
Кожа не често срещани рядко срещани много рядко срещани	
	обрив, сърбеж, изпотяване, уртикария суха кожа синдром на Стивънс-Джонсън
Сетивна система често срещани не често срещани рядко срещани	
	промяна във вкусовите усещания амблиопия шум в ушите (тинитус), нарушения в зрението при ЦНС симптоматика (световъртеж или обърканост), паросмия (включваща промяна в обонянието, намалено обоняние, в редки случаи загуба на обонянието и/или вкуса)
Урогенитална система не често срещани	
	вагинална монилиаза, вагинит
Промени в лабораторните показатели често срещани	
не често срещани	абнормни чернодробни показатели (най-често умерено повишаване на ALAT/ ASAT и/или билирубин) повишаване на гама-ГТ и амилаза,



рядко срещани

левкопения, намаляване на протромбин, нарастване на INR, еозинофилия, тромбоцитемия, тромбопения, анемия хипергликемия, хиперлипидемия, повишаване на протромбин/намаляване на INR, иктер (предимно холестатичен), повишаване на LDH (във връзка с абнормна чернодробна функция), повишаване нивата на креатинин или урея

Въз основа на клиничния опит с AVELOX 400 mg филмирани таблетки до момента, не може да се даде окончателно и последно становище за профила на безопасността на AVELOX. Изолирани случаи на следните нежелани реакции са докладвани по време на лечението с други флуорохинолони и те също могат да се появят по време на лечението с AVELOX 400 mg филмирани таблетки:

Преходна загуба на зрение, проблеми с равновесието включително атаксия (повлияване на способността да се извършват движения), хипернатриемия (повишени стойности на натрия в кръвта), хиперкалциемия (повишени стойности на калция в кръвта), неутропения (намален брой на определени видове бели кръвни клетки), хемолиза (повишено разграждане на червени кръвни клетки).

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

1.1 Фармакодинамични свойства

Мохифлоксацин е 8-метокси-флуорохинолонов антибиотик (АТС код J01MA 14).

Механизъм на действие

In vitro моxifloxacin притежава активност срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни патогени.

Бактерицидното действие е резултат от взаимодействието с топоизомераза II (DNA Gyrase) и IV. Топоизомеразите са основни ензими, които играят решаваща роля при репликацията, транскрипцията и възстановяването на ДНК. Топоизомераза IV е известно, че повлиява бактериалните хромозоми.

Кинетичните проучвания доказват, че моxifloxacin притежава бактерицидно действие, свързано с концентрацията. Минималните бактерицидни концентрации (МВС) обикновено са подобни на минималните инхибиращи концентрации (MIC).

Взаимодействие с микробни култури

Терапията с моxifloxacin може да даде фалшиво отрицателни резултати за *Mycobacterium spp.* чрез супресия на бактериалния растеж.

Ефект върху чревната флора при хора

Установени са следните промени в чревната флора на доброволци след лечение с моxifloxacin: *E. coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococci* и *Klebsiella spp.* са намалели, както и анаеробите *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* и *Peptostreptococcus*. За *B. Fragilis* има повишаване. Тези промени се възстановяват в нормални стойности до две



седмици. Не е установено селектиране на *Clostridium difficile* (MIC90 2 mg/l), респективно на неговите токсини след приложение на moxifloxacin. Moxifloxacin не е показан за лечение на *Clostridium difficile*.

Предлагат се следните MIC гранични стойности, разграничаващи чувствителните от резистентните микроорганизми.

Ин vitro данни за чувствителност:

Гранични стойности S ≤ 1 mg/l, R > 2 mg/l

Честотата на придобитата резистентност може да варира географски и с времето за определени видове и локалната информация за резистентност на микроорганизмите е желателна, особено когато се лекуват тежки инфекции. Тази информация дава само приблизителна препоръка за възможностите дали микроорганизмите ще са чувствителни към moxifloxacin. Където моделите за резистентност за определените видове е известно, че варират в Европейския съюз, данните са показано по-долу.

Микроорганизми	
Чувствителни	Разпространение на придобита резистентност
Грам-положителни бактерии:	
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин чувствителен)*	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus milleri</i>	
<i>Streptococcus mitior</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (включително резистентни щамове към пеницилин и макролиди)*	<1%
<i>Streptococcus pyogenes</i> (група А)*	
Грам-отрицателни бактерии	
<i>Branhamella (Moraxella) catarrhalis</i> (включително β-лактамаза негативни и позитивни щамове)*	
<i>Enterobacter cloacae</i> *	0-13%
<i>Escherichia coli</i> *	0-10%
<i>Haemophilus influenzae</i> (включително β-лактамни негативни и позитивни щамове)*	<1%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0-10%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
Анаероби	
<i>Fusobacterium spp</i>	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
<i>Prevotella spp</i>	
Други	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	
<i>Coxiella burnettii</i>	



<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	
Резистентни:	
Грам-положителни бактерии	
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин резистентен)	
Грам-отрицателни бактерии	
<i>Burkholderia cepacia</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	

* Клиничната ефективност е доказана в чувствителни изолати при одобрени клинични показания.

Резистентност

Механизмите на резистентност, които инактивират пеницилини, цефалоспорини, аминоглюкозиди, макролиди и тетрациклини не взаимодействат с антибактериалната активност на моxифлоxaсiн. Други механизми на резистентност като бариери (обща напр. за *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмите на изтичане могат да засегнат чувствителността на съответните микроорганизми към моxифлоxaсiн. Освен това няма кръстосана резистентност между моxифлоxaсiн и написаните по-горе продукти. Не е наблюдавано наличие на плазмид-медирана резистентност. Лабораторните тестове върху развитието на резистентност срещу моxифлоxaсiн при Грам-положителните бактерии разкрива, че резистентността към моxифлоxaсiн се развива бавно чрез многократни мутации и се медира от таргетни модификации (т.е. в топоизомераза II и IV) и механизми на изтичане. Честотата на резистентност е ниска ($10^{-7} - 10^{-10}$).

Успоредна резистентност е наблюдавана с други хинолони. Обаче тъй като моxифлоxaсiн инхибира две топоизомеразы (II и IV) при Грам-положителни микроорганизми, някои Грам-положителни и анаеробни микроорганизми, които са резистентни към други хинолони, могат да са чувствителни към моxифлоxaсiн.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

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

Фармакокинетиките са линейни при еднократна доза 50 – 800 mg и до 600 mg един път дневно за повече от 10 дни. След 400 mg перорална доза пиковите концентрации от 3,1 mg/l се постигат от 0,5 – 4 h след приложение. Пиковите и постоянните равновесни плазмени концентрации (400 mg един път дневно) са съответно 3,2 и 0,6 mg/l. Равновесната концентрация на дозата е приблизително 30% по-висока в сравнение с първата доза.

Разпределение

Мохифлоxaсiн се разпределя бързо към екстраваскуларното пространство; след доза от 400 mg е установена AUC 35 mg.h/l. Наличният обем за разпределение в равновесна концентрация възлиза приблизително на 2 l/kg. При експерименти ин виво и ин витро свързването с протеин е приблизително 40-42%, независимо от концентрацията на лекарството. Моxифлоxaсiн се свързва главно със серумния албумин.



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

Тъкан	Концентрация	Място: Плазма отношение
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
Максиларен синус	7,5 mg/kg	2,0
Етмоидален синус	8,2 mg/kg	2,1
Полипи в носа	9,1 mg/kg	2,6
Интерстициална течност	1,0 ² mg/l	0,8 – 1,4 ^{2,3}

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 бъбреци и жлъчка/изпражнения като непроменено лекарство, както и под формата на компонент, съдържащ сяра (M1) и като глюкуронид (M2). M1 и M2 са микробиологично неактивни метаболити, характерни за хората.

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

Елиминиране:

Мохифлохасин се елиминира от плазмата и слюнката с терминален полуживот приблизително 12 часа. Стойността на общият телесен клирънс след еднократна доза от 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. Бъбречният клирънс, възлизащ на 24 – 53 ml/min предполага частична тубуларна реабсорбция на лекарството от бъбреците. След доза от 400 mg се открива в урината (приблизително 19% непроменено лекарство, приблизително 2,5% за M1 и приблизително 14% за M2) и изпражненията (приблизително 25% непроменено лекарство, приблизително 36% за M1 и не се установява M2), общо приблизително 96%.

Едновременното приложение на ранитидин и пробенецид не променя бъбречния клирънс на лекарството.

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

Фармакокинетичните свойства на Мохифлохасин не са значително различни при пациенти с бъбречно увреждане (включително креатининов клирънс >20ml/min/1,73m²).

Въз основа на фармакокинетичните проучвания, проведени до сега при пациенти с чернодробно увреждане (Child Pugh A, B), не е възможно да се определят дали има различия в сравнение със здрави доброволци. Увредената чернодробна функция е свързана с по-продължителен контакт с M1 в плазмата, докато контактът с лекарството е сравним с контакта при здрави доброволци. Няма достатъчно опит с клиничната употреба на мохифлохасин при пациенти с увредена чернодробна функция.



5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Moxifloxacin, както другите хинолони, е генотоксичен в ин витро тестове с използването на бактерии или клетки от бозайници. Тъй като тези ефекти могат да се обяснят с взаимодействието с гираза в бактериите и – при по-високи концентрации - с взаимодействието с топоизомераза II в клетките на бозайници, може да се определят прагови концентрации за генотоксичност. При ин vivo тестовете не са установени данни за генотоксичност, независимо от факта че са използвани много високи дози. По този начин могат да се установят достатъчни граници на безопасност за терапевтичната доза при хора. Moxifloxacin не е канцерогенен в проучвания при плъхове.

Много хинолони са фоточувствителни и могат да индуцират фототоксичност, фотомутагенен и фотоканцерогенен ефекти. Противно на това за moxifloxacin е доказано, че е лишен от фототоксичен и фотогенотоксичност, когато са изследвани в обширна програма на ин витро и ин vivo проучвания. При същите условия други хинолони предизвикват ефекти.

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

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

Изследванията за токсичност при плъхове и маймуни (прием на дози до 6 месеца), не показват данни за окулотоксичен риск. При кучета високите перорални дози (≥ 60 mg/kg) водят до плазмени концентрации ≥ 90 mg/l, причиняват промени в електроретинограмата и в изолирани случаи до атрофия на ретината.

Проучвания върху репродукцията, извършени при плъхове, зайци и маймуни показват преминаване на moxifloxacin през плацентата. Проучванията при плъхове (перорално и интравенозно) и маймуни (перорално) не представят доказателства за тератогенност или увреждане на фертилитета след приложение на moxifloxacin. Леко повишена честота на малформации на прешлени и ребра са наблюдавани при зародишите на зайци, но само при доза (20 mg/kg i.v.), което е свързано с тежка майчина токсичност. Няма повишена честота на аборти при маймуни с човешки терапевтични плазмени концентрации. При плъхове е установено понижаване на телесното тегло на плода, повишени аборти, леко повишена продължителност на бременността и повишена



спонтанна активност при някои от потомството от двата пола при употреба на дози, които са 63 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза в mg/kg телесно тегло в сравнение с човешката терапевтична доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate. Таблетките са филмирани със смес от hypromellose, macrogol 4000, ferric oxide (E172) и titanium dioxide (E171).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Блистери полипропилен/алуминий

Да се съхранява при температура под 25 °С.

Да се съхранява в оригинална опаковка.

Блистери алуминий/алуминий

Няма специални изисквания.

6.5 Данни за опаковката

Картонена кутия, съдържаща безцветни или бели матови полипропилен/алуминиеви листери:

Филмираните таблетки се предлагат в опаковки по 5, 7, 10 таблетки.

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

6.6 Указания за употреба

Не са представени.

7. Производител на лекарственото средство

Bayer HealthCare AG

D-51368 Leverkusen

8. Първа регистрация на лекарственото средство

21.06.1999

9. Списък на страните, в които е регистрирано лекарственото средство

10. Дата на последна редакция на кратката характеристика на продукта

28.07.2003

