

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avelox 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 400 mg moksifloksacīna (*moxifloxacinum*) hidrohlorīda veidā.
Palīgviela: apvalkotā tablete satur laktozes monohidrātu (skatīt apakšpunktu 4.4).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete
Sarkanīgas tabletes ar atzīmi "M400" uz vienas puses un "BAYER" uz otras.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Avelox 400 mg apvalkotās tabletes indicētas šādu baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai:

- hroniska bronhīta akūts paasinājums;
- ārpus stacionāra iegūta pneimonija, izņemot smagus gadījumus;
- akūts bakteriāls sinusīts (pareizi diagnosticēts).

Avelox 400 mg apvalkotās tabletes indicētas augšminēto infekciju ārstēšanai, ja tās izraisījušas baktērijas, kas jutīgas pret moksifloksacīnu.

Jāievēro oficiālās vadlīnijas antibakteriālo preparātu lietošanā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas (pieaugušajiem)

Viena 400 mg apvalkotā tablete vienu reizi dienā.

Nieru/aknu bojājums

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar hronisku dialīzi, t.i. hemodialīzi un tai sekojošu ambulatoru peritoneālo dialīzi (skatīt apakšpunktu 5.2 detalizētai informācijai).

Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir nepietiekami (skatīt apakšpunktu 4.3).

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar mazu ķermeņa masu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Bērni un pusaudži

Moksifloksacīns kontraindicēts bērniem un augošiem pusaudžiem. Moksifloksacīna efektivitāte un drošība bērniem un pusaudžiem nav pierādīta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Lietošanas veids

Apvalkotā tablete jānorij kopā ar pietiekamu šķidruma daudzumu, to var ieņemt neatkarīgi no ēdienreizēm.

Lietošanas ilgums

Moksifloksacīna 400 mg apvalkoto tablešu ieteicamais lietošanas ilgums ir:

- Hroniska bronhīta akūts paasinājums 5 - 10 dienas
- Ārpus stacionāra iegūta pneimonija 10 dienas
- Akūts sinusīts 7 dienas

Moksifloksacīna 400 mg apvalkotās tabletes izmēģinātas klīniskos pētījumos līdz pat 14 dienu ilgos ārstēšanas periodos.

Nedrīkst pārsniegt ieteikto diennakts devu (400 mg vienreiz dienā) un indikācijai atbilstošo terapijas ilgumu.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret moksifloksacīnu, citiem hinoloniem vai pret jebkuru no palīgvielām.
- Grūtniecība un zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktu 4.6).
- Bērni un augoši pusaudži.
- Pacienti, kuriem anamnēzē ir cīpslas slimība vai bojājums, kas radies ārstēšanas laikā ar hinoloniem.

Gan pirmsklīniskajos pētījumos, gan ārstējot cilvēkus, pēc moksifloksacīna lietošanas novērotas izmaiņas sirds elektrofizioloģiskajos rādītājos - QT prolongācija. Tādēļ medikamenta drošības apsvērumu dēļ moksifloksacīns ir kontrindicēts pacientiem ar:

- iedzimtu vai dokumentētu iegūtu QT prolongāciju;
- elektrolītu aprites traucējumiem, īpaši neārstētas hipokaliēmijas gadījumā;
- klīniski nozīmīgu bradikardiju;
- klīniski nozīmīgu sirds mazspēju ar reducētu kreisā kambara izviedes frakciju;
- simptomātisku aritmiju anamnēzē.

Moksifloksacīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar medikamentiem, kas pagarina QT intervālu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ierobežotu klīnisko datu dēļ moksifloksacīns ir kontrindicēts arī pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C*) un pacientiem, kam transamināžu līmenis asinīs vairāk kā 5 reizes pārsniedz normas augstāko līmeni (ULN).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Ziņots par paaugstinātu jutību un alerģiskām reakcijām pēc fluorhinolonu, tostarp moksifloksacīna lietošanas pirmo reizi. Anafilaktiskās reakcijas ļoti retos gadījumos var progresēt līdz dzīvību apdraudošam šokam pat pēc pirmās lietošanas. Šajos gadījumos jāpārtrauc moksifloksacīna lietošana un jāuzsāk piemērota ārstēšana (piemēram, pretšoka terapija).

- Dažiem pacientiem moksifloksacīns pagarināja QTc intervālu elektrokardiogrammā. Klīniskā pētījuma programmā iegūto EKG analīze parādīja, ka QTc prolongācija moksifloksacīna lietošanas gadījumā bija 6 msek ±26 msek, par 1,4% atšķiroties no sākotnējā lieluma.

Zāles, kas samazina kālija līmeni, jālieto piesardzīgi pacientiem, kas lieto moksifloksacīnu.

Moksifloksacīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar proaritmisku stāvokli, piemēram, akūtu miokarda išēmiju vai pagarinātu QT intervālu, jo tas var palielināt kambaru aritmijas (arī *torsade de pointes*) un sirds apstāšanās (skatīt arī apakšpunktu 4.3) risku. QT prolongācijas apjoms var palielināties, palielinoties medikamenta koncentrācijai. Tādēļ nedrīkst pārsniegt ieteikto devu.

Jānovērtē, vai ieguvums no moksifloksacīna lietošanas, īpaši, ja infekcija nav smaga, ir samērojams ar risku, kas aprakstīts nodaļā par brīdinājumiem un piesardzību lietošanā.

Ja ārstēšanas ar moksifloksacīnu laikā novērojamas sirds aritmijas pazīmes, ārstēšanu jāpārtrauc un jāveic EKG.

- Ziņots par zibensformas hepatīta gadījumiem, kas saistīti ar moksifloksacīna lietošanu un var izraisīt dzīvību apdraudošu aknu mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.8.). Jāiesaka pacientiem konsultēties ar ārstu pirms terapijas turpināšanas, ja parādās zibensformas aknu slimības simptomi, piemēram, strauji progresējoša astēnija ar dzelti, tumšs urīns, nosliece uz asiņošanu vai aknu encefalopātija.

Ja ir aknu darbības traucējumu pazīmes, jāveic aknu funkciju testi/izmeklēšanas.

- Zināms, ka hinoloni var izraisīt krampjus. Tādēļ piesardzība nepieciešama pacientiem ar CNS darbības traucējumiem, kam var būt krampju predispozīcija vai pazemināts krampju rašanās sliekšnis.

- Ziņots par ar antibiotikām saistītu kolītu (tai skaitā pseidomembranozo kolītu) saistībā ar plaša spektra antibiotiku, tostarp moksifloksacīna, lietošanu; tādēļ svarīgi pārbaudīt šo diagnozi pacientiem, kuriem moksifloksacīna lietošanas laikā vai pēc tās rodas smaga caureja. Šai gadījumā nekavējoties jāveic piemēroti terapeitiskie pasākumi. Šai gadījumā kontraindicēti medikamenti, kas inhibē zarnu peristaltiku.

- Cīpslas iekaisums un plīsums var rasties, ja notiek ārstēšana ar hinoloniem, tostarp moksifloksacīnu, īpaši gados veciem pacientiem vai pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem. Ja rodas pirmās sāpju vai iekaisuma pazīmes, pacientam ārstēšana ar moksifloksacīnu jāpārtrauc un jānovieto ietekmēto ekstremitāti (-es) miera stāvoklī.

- Gados veciem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem moksifloksacīnu jālieto piesardzīgi, ja viņi nespēj uzņemt atbilstošu šķidruma daudzumu, jo dehidratācija var palielināt nieru mazspējas risku.

- Ja redze pasliktinās vai arī rodas jebkāda ietekme uz acīm, nekavējoties jākonsultējas ar acu ārstu.

- Hinoloni ir izraisījuši pacientiem fotosensitivizācijas reakcijas. Tomēr pētījumi liecina, ka moksifloksacīnam ir mazāks fotosensitivizācijas izraisīšanas risks. Tomēr pacientiem jāiesaka izvairīties no UV starojuma vai plaša un/vai spēcīga saules starojuma ietekmes ārstēšanās laikā ar moksifloksacīnu.

- Pacienti, kam ģimenes anamnēzē vai pašiem ir glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes trūkums, ir predisponēti hemolītiskām reakcijām hinolonu terapijas laikā. Tādēļ šiem pacientiem moksifloksacīns jālieto piesardzīgi.

- Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar zālēm

Nav izslēgta papildiedarbība starp moksifloksacīnu un citām sekojošām zālēm uz QT intervāla pagarināšanas: IA klases pretaritmijas medikamenti (piemēram, hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds), III klases pretaritmijas medikamenti (piemēram, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds), neiroleptikas (piemēram, fenotiazīni, pimozijs, sertindols, haloperidols, sultoprīds), tricikliskie antidepresanti, daži antibakteriālie līdzekļi (sparfloksacīns, eritromicīns i.v., pentamidīns, pretmalārijas līdzekļi, īpaši halofantīns), daži antihistamīni (terfenadīns, astemizols, mizolastīns), citi (cisaprīds, vinkamīns i.v., bepridils, difemanils). Šī iedarbība var paaugstināt ventrikulārās aritmijas risku, īpaši *torsade de pointes*. Tādēļ moksifloksacīns ir kontraindicēts pacientiem, kas lieto šos medikamentus (skatīt apakšpunktu 4.3).

Jāparedz apmēram 6 stundu intervāls starp tādu līdzekļu lietošanu, kas satur divvērtīgos vai trīsvērtīgos katjonus (piemēram, antacīdi, kas satur magniju vai alumīniju, didanozīna tabletes, sukralfāts un preparāti, kas satur dzelzi vai cinku) un moksifloksacīna lietošanu.

Vienlaicīgi nozīmējot aktivēto ogli ar 400 mg moksifloksacīna perorāli, novēro spilgti izteiktu medikamenta uzsūkšanās aizkavēšanos un samazinās sistēmiskā pieejamība vairāk kā par 80%. Tādēļ šo divu medikamentu vienlaicīga lietošana nav ieteicama (izņemot pārdozēšanas gadījumos, skatīt arī apakšpunktu 4.9).

Pēc vairākkārtējām moksifloksacīna devām veseliem brīvprātīgajiem moksifloksacīns palielināja digoksīna C_{max} apmēram par 30%, neietekmējot AUC vai minimālo līmeni. Nav nepieciešama īpaša piesardzība, lietojot ar digoksīnu.

Pētījumos ar brīvprātīgu cukura diabēta slimnieku piedalīšanos vienlaicīga perorāla moksifloksacīna un glibenklamīda lietošana apmēram par 21% samazināja glibenklamīda maksimālo koncentrāciju plazmā. Teorētiski glibenklamīda un moksifloksacīna kombinēšana var radīt vieglu un pārejošu hiperglikēmiju. Tomēr novērotās izmaiņas glibenklamīda farmakokinētikā neradīja izmaiņas farmakodinamiskajos parametros (glikozes līmenis asinīs, insulīns). Tādējādi starp glibenklamīdu un moksifloksacīnu netika atklāta klīniski nozīmīga mijiedarbība.

INR izmaiņas

Ziņots par daudziem gadījumiem, kad pacientiem, kuri lieto antibiotikas, īpaši fluorohinolonus, makrolīdus, tetraciklīnus, kotrimoksazolu un dažus cefalosporīnus, paaugstinājusies perorāli lietojamo antikoagulantu aktivitāte. Par riska faktoriem izrādījušies infekcijas un iekaisuma procesi, pacienta vecums un vispārējais stāvoklis. Šādos apstākļos ir sarežģīti novērtēt, vai INR (*International Normalised Ratio* - Starptautiskais standartizācijas koeficients) izmaiņas ietekmējusi slimība vai antibiotiku lietošana. Piesardzības pasākums šajā gadījumā būtu biežāka INR kontrolēšana. Ja nepieciešams, perorālā antikoagulanta devas jāpielāgo atbilstoši apstākļiem. Lai gan pētījums par zāļu mijiedarbību starp moksifloksacīnu un varfarīnu ar veselu brīvprātīgo piedalīšanos parādīja negatīvus rezultātus, tomēr augstāk minētie piesardzības pasākumi attiecībā uz varfarīnu un citiem antikoagulantiem jāveic.

Klīniskos pētījumos pierādīts, ka nepastāv mijiedarbība, vienlaicīgi lietojot moksifloksacīnu ar ranitidīnu, probenecīdu, perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem, kalciju saturošiem uztura bagātinātājiem, parenterāli lietojamu morfīnu, teofilīnu vai itrakonazolu.

In vitro pētījumi ar cilvēka citohroma P-450 sistēmas enzīmiem šos datus apstiprināja. Ņemot vērā šos rezultātus, ir maz ticama metaboliskā mijiedarbība caur citohroma P-450 enzīmu sistēmu.

Mijiedarbība ar pārtiku

Moksifloksacīnam nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības ar pārtiku, tajā skaitā piena produktiem.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Moksifloksacīna lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Nav pārbaudīta moksifloksacīna drošība cilvēka grūtniecības laikā. Ir aprakstīti atgriezeniski locītavu bojājumi bērniem, kas lieto dažus hinolonus, tomēr par šī efekta rašanos zāļu ietekmei pakļautiem augļiem nav ziņots. Pētījumos ar dzīvniekiem novērota reproduktīva toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Zīdīšana

Moksifloksacīna lietošana zīdīšanas laikā ir kontrindicēta. Tāpat kā citiem hinoloniem, moksifloksacīna lietošanas sekas nenobriedušiem dzīvniekiem ir novēroti skrimšļaudu bojājumi svaru nesošajās locītavās. Pirmsklīnisko pētījumu dati liecina, ka moksifloksacīns nonāk pienā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par moksifloksacīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr fluorohinoloni, arī moksifloksacīns, var negatīvi ietekmēt pacienta spējas vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus CNS reakcijas dēļ (piemēram, reibonis, skatīt apakšpunktu 4.8). Pacienti jāiesaka pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas novērtēt, kāda ir moksifloksacīna ietekme uz viņiem.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Uz visiem ar moksifloksacīnu pa 400 mg (perorāli un secīgā terapijā) veiktiem klīniskiem pētījumiem balstītās zāļu nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam minētas turpmāk:

Izņemot sliktu dūšu un caureju, visas pārējās blakusparādības radušās mazāk nekā 3% gadījumos

Sistēmas orgānu grupa	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10000 līdz <1/1000	Ļoti reti ≤ 1/10000
Infekcijas un parazītozes	Rezistentu baktēriju vai sēnīšu izraisīta superinfekcija (piemēram, mutes dobuma un maksts kandidoze)			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija Leikopēnija(s) Neitropēnija Trombocitopēnija Trombocitēmija Asins eozinofīlija Pagarināts protrombīna laiks/ palielināts INR		Palielināts protrombīna līmenis/ samazināts INR
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiska reakcija (skatīt apakšpunktu 4.4)	Anafilakse, tostarp ļoti reti dzīvību apdraudošs šoks (skatīt apakšpunktu 4.4) Alerģiska tūska/ angioneirotiska tūska (tostarp potenciāli dzīvību apdraudoša balsenes tūska, skatīt apakšpunktu 4.4)	
Metabolisma un barošanās traucējumi		Hiperlipidēmija	Hiperglikēmija Hiperurikēmija	
Psihiskie traucējumi		Trauksmes reakcijas Psihomotora hiperaktivitāte/ uzbudinājums	Emocionāla nenoturība Depresija (ļoti retos gadījumos var pāriet sevi apdraudošā uzvedībā) Halucinācijas	Depersonalizācija Psihotiska reakcija (var pāriet sevi apdraudošā uzvedībā)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis	Par- / dizestēzija Garšas sajūtas traucējumi (arī garšas sajūtas zudums ļoti retos)	Hipoestēzija Ožas sajūtas traucējumi (arī ožas zudums) Patoloģiski sapņi	Hiperestēzija

Sistēmas orgānu grupa	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10000 līdz <1/1000	Ļoti reti ≤ 1/10000
		gadījumos) Apjukums un dezorientācija Miega traucējumi (galvenokārt bezmiegs) Trīce Vertigo Miegainība	Koordinācijas traucējumi (arī gaitas traucējumi, īpaši reiboņa vai vertigo dēļ) Lēkmes, tostarp <i>grand mal</i> krampji (skatīt apakšpunktu 4.4) Uzmanības traucējumi Runas traucējumi Amnēzija	
Acu slimības		Redzes traucējumi, arī diplopija un redzes miglošanās (īpaši CNS reakciju laikā, skatīt apakšpunktu 4.4)		
Ausu un labirinta bojājumi			Troksnis ausīs	
Kardiovaskulārās sistēmas traucējumi	QT intervāla pagarināšanās pacientiem ar hipokaliēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4)	QT intervāla pagarināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4) Sirdsklauves Tahikardija Priekškambaru mirdzaritmija Stenokardija Vazodilatācija	Kambaru tahiaritmija Sinkope Hipertensija Hipotensija	Nespecifiska aritmija <i>Torsade de pointes</i> (skatīt apakšpunktu 4.4) Sirds apstāšanās (skatīt apakšpunktu 4.4)
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa (tostarp astmatiski stāvokļi)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana Sāpes gastrointestinālā traktā un vēdera sāpes Caureja	Anoreksija Aizcietējums Dispepsija Meteorisms Gastrīts Palielināts amilāzes līmenis	Disfāģija Stomatīts Ar antibiotiku lietošanu saistīts kolīts (tai skaitā pseidomembranozais kolīts, ļoti retos gadījumos saistīts ar dzīvību apdraudošām komplikācijām, skatīt apakšpunktu 4.4)	
Aknu un/vai žultsceļu	Palielināts transamināžu	Aknu bojājums (arī LDH līmeņa	Dzelte Hepatīts	Zibensformas hepatīts, kas var

Sistēmas orgānu grupa	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10000 līdz <1/1000	Ļoti reti ≤ 1/10000
traucējumi	līmenis	palielināšanās) Bilirubīna līmeņa palielināšanās Gamma-glutamil- transferāzes līmeņa palielināšanās Sārmainās fosfatāzes līmeņa palielināšanās asinīs	(galvenokārt holestātisks)	izraisīt dzīvību apdraudošu aknu mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.4)
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Izsitumi Nātrene Sausa āda		Bullozas ādas reakcijas, tādas kā Stīvensa- Džonsona sindroms vai toksiskā epidermas nekrolīze (iespējams, dzīvību apdraudoša)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija Mialģija	Tendinīts (skatīt apakšpunktu 4.4) Muskuļu krampji Muskuļu raustīšanās	Cīpslas plīsums (skatīt apakšpunktu 4.4) Artrīts Muskuļu stīvums
Nieru un urīnceļu traucējumi		Dehidratācija	Nieru bojājums (arī palielināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs) Nieru mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Slikta pašsajūta (pārsvarā astēnija vai nogurums) Sāpes (arī muguras, krūšu, iegurņa un ekstremitāšu sāpes) Svīšana	Tūska	

Citu fluorohinolonu lietošanas laikā ir konstatēti ļoti reti gadījumi, kad radušās tālāk uzskaitītās blakusparādības, kas varētu būt iespējamās arī ārstēšanās laikā ar moksifloksacīnu: pārejoša redzes zaudēšana, hipernatriēmija, hiperkalciēmija, hemolīze, fotosensitivizācijas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Nav specifisku pasākumu, kas būtu ieteicami gadījumos, kad notikusi nejauša pārdozēšana. Jāuzsāk vispārēja terapija simptomu novēršanai. Ja vienlaicīgi ar moksifloksacīna 400 mg perorālo devu tiek ieņemta aktīvā ogle, medikamenta sistēmiskā pieejamība samazinās par vairāk nekā 80%. Ja agrīnā absorbcijas stadijā tiek lietota aktīvā ogle, tas var būt noderīgi, lai novērstu pārmērīgu moksifloksacīna nokļūšanu organismā perorālas pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hinolonu grupas antibakteriāli līdzekļi, fluorhinoloni.
ATĶ kods: J01 MA14.

Iedarbības mehānisms

Moksifloksacīnam *in vitro* piemīt aktivitāte pret plašu grampozitīvo un gramnegatīvo patogēnu spektru.

In vitro moksifloksacīna baktericīdās iedarbības pamatā ir abu topoizomerāžu (DNS girāzes un topoizomerāzes IV), kas nepieciešamas baktēriju DNS replikācijā, transkripcijā un reparācijā, nomākšana. C8-metoksi daļa veicina aktivitātes palielināšanos un rezistentu grampozitīvo baktēriju mutantu selekcijas samazināšanos, salīdzinot ar C8-H daļu. Liela bicikloamīna aizstājēja klātbūtne C-7 pozīcijā novērš aktīvo izplūšanu, kas saistīta ar *nor A* vai *pmr A* gēniem, kas konstatēti atsevišķām grampozitīvām baktērijām.

Farmakodinamiskie pētījumi parāda, ka ātrums, ar kādu moksifloksacīns nogalina baktērijas, ir atkarīgs no koncentrācijas. Minimālā baktericīdā koncentrācija (MBK) bija minimālās inhibitorās koncentrācijas (MIK) līmenī.

Iedarbība uz mikroorganismu kultūru testiem

Moksifloksacīna terapija var dot mērīti negatīvus rezultātus *Mycobacterium spp.* kultūru testā, jo moksifloksacīns nomāc mikobaktēriju augšanu.

Iedarbība uz cilvēka zarnu mikrofloru

Pēc moksifloksacīna perorālas lietošanas brīvprātīgajiem tika novērotas šādas izmaiņas zarnu mikroflorā: samazinājās *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* un *Klebsiella spp.* skaits, tāpat arī anaerobo mikroorganismu *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* un *Peptostreptococcus spp.* skaits. *Bacteroides fragilis* skaits palielinājās. Šīs izmaiņas normalizējās divu nedēļu laikā.

Rezistences mehānisms

Rezistences mehānisms, kas inaktivē penicilīnus, cefalosporīnus, aminoglikozīdus, makrolīdus un tetraciklīnus, neietekmē moksifloksacīna antibakteriālo darbību. Citi rezistences mehānismi, piemēram, caurlaidības barjeras (bieži *Pseudomonas aeruginosa* gadījumā) un noplūdes mehānismi arī var ietekmēt jutību pret moksifloksacīnu.

In vitro rezistence pret moksifloksacīnu rodas pakāpeniskā procesā, mērķa vietās notiekot mutācijām abās II tipa topoizomerāzēs - DNS girāzē un topoizomerāzē IV. Moksifloksacīns ir vājš substrāts aktīviem izplūdes mehānismiem grampozitīvos mikroorganismos.

Ir novērota krusteniska rezistence ar citiem fluorhinoloniem. Tomēr tā ka moksifloksacīns ar vienādu spēku inhibē gan topoizomerāzi II, gan IV dažās grampozitīvās baktērijās, šīs baktērijas var būt rezistentas pret citiem hinoloniem, bet jutīgas pret moksifloksacīnu.

Jutīguma parametri in vitro

EUCAST klīniskie MIK kontrolpunkti moksifloksacīnam (2006. gada 31. janvāris):

Mikroorganisms	Jutīgs	Rezistents
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G grupas	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> un <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Ar sugām nesaistīti kontrolpunkti*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Ar sugām nesaistīti kontrolpunkti noteikti galvenokārt, pamatojoties uz farmakokinētikas/farmakodinamikas datiem un ir neatkarīgi no MIK izkļiedes starp specifiskām sugām. Tie paredzēti izmantošanai tikai sugām, kurām nav noteikts sugai specifisks kontrolpunkts un nav paredzēti lietošanai sugām, kurām vēl jānosaka interpretatīvie kritēriji (gramnegatīvi anaerobie mikroorganismi).

*Clinical and Laboratory Standards Institute*TM (CLSI), agrāk NCCLS kontrolpunkti ir norādīti tālāk tabulā MIK testam (mg/l) vai diska difūzijas testam (zonas diametrs [mm]), izmantojot 5 µg moksifloksacīna disku.

*Clinical and Laboratory Standards Institute*TM (CLSI) MIK un diska difūzijas kontrolpunkti *Staphylococcus spp.* un mikroorganismiem ar īpašu barošanos (M100-S17, 2007) un MIK kontrolpunkti anaerobiem mikroorganismiem (M11-A7, 2007):

Mikroorganisms	Jutīgs	Vidēji jutīgs	Rezistents
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15 - 17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus sugas</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus sugas</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21 - 23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaerobi mikroorganismi	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

Iegūtās rezistences prevalences konkrētai sugai var variēt ģeogrāfiski un laikā izvēlētām sugām un ir vēlama lokāla informācija par rezistenci, īpaši, ja tiek ārstētas smagas infekcijas. Nepieciešamības gadījumā jāmeklē eksperta padoms, ja lokāla rezistences prevalences ir tāda, ka līdzekļa lietderība pret vismaz dažiem infekcijas veidiem ir apšaubāma.

Parasti jutīgas sugas
<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * (jutīgi pret meticilīnu) <i>Streptococcus agalactiae</i> (B grupa) <i>Streptococcus milleri</i> grupa* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> un <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (A grupa)
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobi mikroorganismi</u> <i>Fusobacterium</i> sugas <i>Peptostreptococcus</i> sugas <i>Prevotella</i> sugas
<u>“Citi” mikroorganismi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Sugas, kuru iegūta rezistence var radīt problēmas
<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistents pret meticilīnu) ⁺
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i>
Mikroorganismi ar iedzimtu rezistenci
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Aktivitāte apmierinoši pierādīta klīniskos pētījumos. #ESBL sintezējoši celmi bieži ir rezistenti pret fluorhinoloniem ⁺ Rezistences pakāpe > 50% vienā vai vairākās valstīs

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija un biopieejamība:

Pēc perorālas lietošanas moksifloksacīns tiek ātri un gandrīz pilnīgi absorbēts. Absolūtā biopieejamība ir apmēram 91%.

Farmakokinētika ir lineāra pēc vienreizējas devas 50 - 800 mg un līdz 600 mg reizi dienā līdz 10 dienām. Pēc 400 mg perorālas devas maksimālā koncentrācija 3,1 mg/l tiek sasniegta 0,5 - 4 stundas pēc lietošanas. Maksimālā un minimālā plazmas koncentrācija līdzsvara stāvoklī (400 mg reizi dienā) bija 3,2 un 0,6 ml/l attiecīgi. Līdzsvara stāvoklī koncentrācija intervālos starp devām ir aptuveni par 30% augstāka nekā pēc pirmās devas.

Izkliede:

Moksifloksacīns ātri izplatās ārpus asinsvadiem; pēc 400 mg devas novērots AUC (*Area under the Curve*) 35 mg h/l. Līdzsvara stāvokļa izklijes tilpums (*Vss*) ir aptuveni 2 l/kg. *In vitro* un *ex vivo* eksperimenti parādīja, ka saistīšanās ar proteīniem ir apmēram 40-42% neatkarīgi no medikamenta koncentrācijas. Moksifloksacīns galvenokārt saistās ar seruma albumīnu.

Sekojošas maksimālās koncentrācijas (ģeometriskais vidējais) tika novērotas pēc vienreizējas perorālas 400 mg moksifloksacīna devas.

Audi	Koncentrācija		Audu: plazmas proporcija
plazma	3,1	mg/l	--
siekalas	3,6	mg/l	0,75 - 1,3
čūlgas šķidrums	1,6 ¹	mg/l	1,7 ¹
bronhu gļotas	5,4	mg/kg	1,7 - 2,1
alveolu makrofāgi	56,7	mg/kg	18,6 - 70,0
epitēliju iekļaujošais šķidrums	20,7	mg/l	5 - 7
maksillārais sinuss	7,5	mg/kg	2,0
etmoidālais sinuss	8,2	mg/kg	2,1
deguna polipi	9,1	mg/kg	2,6
intersticiālais šķidrums	1,0 ²	mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}

¹ 10 stundas pēc lietošanas
² nesaistītā koncentrācija
³ 3 līdz 36 stundas pēc devas

Metabolisms:

Moksifloksacīns tiek pakļauts II fāzes biotransformācijai un tiek izvadīts caur nierēm un aknu/žults ceļiem gan kā neizmainīts medikaments, gan ar sēru saistītā veidā (M1) un kā glikuronīds (M2). M1 un M2 ir vienīgie metabolīti cilvēkam, abi mikrobioloģiski neaktīvi.

Klīniskajos I fāzes un *in vitro* pētījumos netika konstatēta metaboliska farmakokinētiska mijiedarbība ar citiem medikamentiem, kas tiek pakļautas I fāzes biotransformācijai, iesaistoties citohroma P450 enzīmiem. Nav pierādīts oksidatīvais metabolisms.

Eliminācija:

Moksifloksacīna vidējais terminālais plazmas izvadīšanas pusperiods ir apmēram 12 stundas. Vidējais visa organisma klīrenss pēc 400 mg devas ir no 179 līdz 246 ml/min. Renālais klīrenss ir 24 - 53 ml/min robežās, ņemot vērā daļējo reabsorbciju kanāliņos. Pēc 400 mg devas urīnā (aptuveni 19% neizmainīta medikamenta veidā, aptuveni 2,5% M1, aptuveni 14% M2) un izkārnījumos (aptuveni 25% neizmainīta medikamenta veidā, aptuveni 36% M1, nemaz M2) tika konstatēts kopā aptuveni 96%.

Moksifloksacīna vienlaicīga lietošana ar ranitidīnu vai probenecīdu neietekmēja tā renālo klīrensu.

Augstāks līmenis plazmā tika konstatēts veselajiem brīvprātīgajiem ar zemu ķermeņa masu (sievietēm) un vecāka gadagājuma brīvprātīgajiem.

Moksifloksacīna farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nozīmīgi atšķirīgas (ieskaitot kreatinīna klīrensu >20 ml/min/1,73 m²). Ja nieru darbība pasliktinās, M2 metabolīta (glikuronīda) koncentrācija palielinās līdz 2,5 reizēm (ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min/1,73 m²).

Pamatojoties uz līdz šim veiktiem farmakokinētiskiem pētījumiem pacientiem ar aknu mazspēju (*Child Pugh A, B*), nav iespējams noteikt, vai ir kādas atšķirības, salīdzinot ar veselo brīvprātīgo rezultātiem. Aknu darbības traucējumi tika saistīti ar lielāku M1 koncentrāciju plazmā, kamēr paša medikamenta koncentrācija bija līdzīga koncentrācijai veseliem brīvprātīgajiem. Klīniskā pieredze par moksifloksacīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir nepietiekama.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Žurkām un pērtiķiem tika konstatēta ietekme uz hematopoētisko sistēmu (neliels eritrocītu un trombocītu skaita samazinājums). Tāpat kā ar citiem hinoloniem, hepatotoksicitāte (aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās un vakuolāra deģenerācija) tika konstatēta žurkām,

pērtiķiem un suņiem. Pērtiķiem parādījās toksiska iedarbība uz CNS (konvulsijas). Šie efekti parādījās tikai lielu moksifloksacīna devu gadījumā vai pēc ilgstošas ārstēšanas.

Tāpat kā citi hinoloni, moksifloksacīns *in vitro* testos, izmantojot baktērijas un zīdītāju šūnas, ir parādījis genotoksicitāti. Tā kā šos efektus var izskaidrot ar iedarbību uz girāzi baktērijās un -augstākās koncentrācijās - iedarbību uz topoizomerāzi II zīdītāju šūnās, var tikt noteikts sliekšņa līmenis koncentrācijai, kas izraisa genotoksiskumu. *In vivo* testos netika konstatēti nekādi pierādījumi genotoksicitātei, lai gan moksifloksacīns tika lietots ļoti augstās devās. Tādējādi var apgalvot, ka terapeitiskā deva cilvēkam ir pietiekami droša. Moksifloksacīns nebija kancerogēns iniciēšanas un veicināšanas pētījumā žurkām.

Daudzi hinoloni ir fotoreaktīvi un var inducēt fototoksiskus, fotomutagēnus un fotokancerogēnus efektus. Pretēji tam, ir pierādīts, ka moksifloksacīnam nav fototoksisku vai fotogenotoksisku īpašību, pārbaudot to plašā *in vitro* un *in vivo* pētījumu programmā. Tādos pašos apstākļos citi hinoloni radīja augšminētās iedarbības.

Augstā koncentrācijā moksifloksacīns inhibē potenciālatkarīgo kālija jonu plūsmas ātro komponenti sirdī un tādējādi var radīt QT intervāla pagarinājumu. Toksikuma pētījums ar suņiem, izmantojot perorālas devas ≥ 90 mg/kg, pēc kurām plazmas koncentrācija sasniedza ≥ 16 mg/l, izraisīja QT intervāla prolongāciju, bet ne aritmiju. Tikai pēc ļoti lielas devas kumulatīvās intravenozās lietošanas, kas vairāk nekā 50 reizes pārsniedza devu cilvēkam (>300 mg/kg), pēc kurām plazmas koncentrācija sasniedza ≥ 200 mg/l (pārsniedz terapeitisko līmeni vairāk nekā 40 reizes), tika novērota atgriezeniska, ne letāla ventrikulāra aritmija.

Ir zināms, ka hinoloni rada bojājumus daudzkuģīgo locītavu skrimšļaudos nepieaugušiem dzīvniekiem. Zemākā perorālā moksifloksacīna deva, kas bija kaitīga locītavām kucēniem, četras reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo terapeitisko devu 400 mg (rēķinot uz 50 kg ķermeņa svara), aprēķinot mg/kg, savukārt koncentrācija plazmā divas vai trīs reizes pārsniedza atbilstošo koncentrāciju maksimālās terapeitiskās devas gadījumā.

Toksicitātes pārbaude, izmantojot žurkas un pērtiķus (atkārtotas devas līdz pat sešiem mēnešiem) neuzrādīja nekādu ietekmi uz redzi. Suņiem augstas perorālas devas (≥ 60 mg/kg), pēc kurām plazmas koncentrācija sasniedza ≥ 20 mg/l, izraisīja izmaiņas elektoretinogrammā un atsevišķos gadījumos tīklenes atrofiju.

Reprodukcijas pētījumi žurkām, trušiem un pērtiķiem parādīja, ka notiek moksifloksacīna izkļūšana cauri placentai. Pētījumi ar žurkām (perorāli un intravenozi) un pērtiķiem (perorāli) nepierādīja teratogenitāti vai auglības samazināšanos pēc moksifloksacīna lietošanas. Trušu augļu gadījumā tika konstatēta neliela mugurkaula un ribu deformāciju skaita palielināšanās, bet tikai devās (20 mg/kg intravenozi), kas izraisīja smagu mātes saindēšanos. Pērtiķiem un trušiem palielinājās abortu biežums, kad moksifloksacīna koncentrācija plazmā bija analoga terapeitiskajai devai cilvēkam. Žurkām pēc devām, kas 63 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu, rēķinot mg/kg, ar plazmas koncentrāciju, atbilstošu cilvēka terapeitiskajai devai, samazinājās augļa svars, palielinājās prenatalā mirstība, mazliet palielinājās grūtniecības ilgums un palielinājās dažu sieviešu un vīriešu dzimuma mazuļu spontānā aktivitāte.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols: Mikrokristāliskā celuloze, nātrijs kroskarmeloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts

Apvalks: hipromeloze, makrogols 4000, dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Polipropilēna/alumīnija blisteriem

Uzglabāt temperatūrā līdz +25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Alumīnija/alumīnija blisteriem

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kartona iepakojums ar bezkrāsainiem vai baltiem matētiem polipropilēna/alumīnija blisteriem: apvalkotās tabletes pieejamas iepakojumos pa 5,7 vai 10 tabletēm.

Iepakojumi klīnikām satur 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10) apvalkotās tabletes vai iepakotas 80 (5 x 16) vai 100 (10 x 10) apvalkotās tabletes.

Alumīnija/alumīnija blisteriem - iepakojuma lielums ir viena tablete iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS UN RAŽOTĀJS

Bayer Healthcare AG,
51368, Leverkusen, Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

04-0394

9. REĢISTRĀCIJAS DATUMS

02.11.2004.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12.02.2007.