# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20000730
Разрешение №
BG/MA/MP - 73253 - 27-10-2026
Одобрение №

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АВЕЛОКС 400 mg филмирани таблетки
AVELOX 400 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 400 mg моксифлоксацин (*moxifloxacin*) като хидрохлорид (*hydrochloride*).
Помощно вещество с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 68 mg лактоза монохидрат (= 66,56 mg лактоза) (вж. точка 4.4)
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Бледо червена филмирана таблетка с продълговата, изпъкнала форма с фасета, с размери 17 x 7 mm, и означена с "M400" от едната страна и "Bayer" от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Авелокс 400 mg филмирани таблетки са показани при възрастни за лечение на следните бактериални инфекции, причинени от бактерии, чувствителни към моксифлоксацин (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Моксифлоксацин трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за първично лечение на тези инфекции или когато лечението на инфекцията с тях е било неуспешно:

- Остър бактериален синузит
  При остър бактериален синузит Авелокс трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит
  При остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит Авелокс трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
- Придобита в обществото пневмония, с изключение на тежките форми
- Лека до умерено изразена тазова възпалителна болест (напр. инфекции на женския горен генитален тракт, включително салпингит и ендометрит), с изключение на свързан тубо-овариален или тазов абсцес. Не се препоръчва Авелокс 400 mg филмирани таблетки да се използват като монотерапия за лечение на слаба до умерена тазова възпалителна болест, а да се прилагат в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин) поради увеличаване на моксифлоксацин резистентността на *Neisseria gonorrhoeae,* освен ако моксифлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae* може да се изключи (вж. точка 4.4 и 5.1).

Авелокс 400 mg филмирани таблетки може да се използва за завършване на курс на лечение при пациенти, които са показали подобрение по време на първоначалното лечение с интравенозен Авелокс за следните показания:

- Придобита в обществото пневмония

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- Усложнени инфекции на кожата и кожните структури

Авелокс 400 mg филмирани таблетки не трябва да се използва за иницииране на терапия за всеки тип инфекция на кожата и кожните структури или при тежка форма на придобита в обществото пневмония.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходяща употреба на антибактериалните лекарства.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка (възрастни)
Препоръчителната доза е една филмирана таблетка 400 mg един път дневно.

*Бъбречно/чернодробно увреждане*
Не е необходима корекция на дозировката при пациенти с лека до тежка степен увредена бъбречна функция или при пациенти на хронична диализа напр. хемодиализа и продължителна амбулаторно провеждана перитонеална диализа (вж. точка 5.2 за повече детайли).
Няма достатъчно данни за пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.3).

*Други специални популации*
Не е необходима корекция на дозировката при пациенти в старческа възраст и с ниско телесно тегло.

*Педиатрична популация*
Моксифлоксацин е противопоказан при деца < 6 години (вж. точка 4.3).
Моксифлоксацин не се препоръчва при деца на възраст ≥ 6 години и при юноши, тъй като балансът полза/риск не е оценен за тази популация (вж. точка 4.4). Наличните в момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се даде препоръка за дозировка.

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

Продължителност на приложение
Авелокс 400 mg филмирани таблетки трябва да се приемат със следната продължителност:

| | |
|---|---|
| Остър бактериален синузит (ОБС) | 7 дни |
| Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит | 5-10 дни |
| Придобита в обществото пневмония | 10 дни |
| Лека до умерено изразена тазова възпалителна болест | 14 дни |

Авелокс 400 mg филмирани таблетки са изследвани в клинични изпитвания с продължителност на лечението до 14 дни.

*Секвенциално (интравенозно, последвано от перорално) лечение*
В клинични проучвания със секвенциално лечение повечето пациенти преминават от интравенозно към перорално лечение в рамките на 4 дни (придобита в обществото пневмония) или 6 дни (усложнени инфекции на кожата и кожните структури). Препоръчителната обща продължителност на интравенозно и перорално лечение е 7-14 дни за придобита в обществото пневмония и 7-21 дни за усложнени инфекции на кожата и кожните структури.

Препоръчителната доза (400 mg един път дневно) и продължителността на лечение не трябва да се превишават.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

## 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към моксифлоксацин, други хинолони или някое от помощните вещества, изброени в точка 6,1;
- бременност и кърмене (вж. точка 4.6);
- деца под 6-годишна възраст;
- пациенти с анамнестични данни за възпаление на сухожилия/нарушение, свързано с лечение с хинолони.

В предклинични изпитвания и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след приемане на моксифлоксацин, под формата на удължаване на QT интервала. Във връзка с безопасността моксифлоксацин е противопоказан при пациенти с:

- вродено или документирано придобито 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.

Моксифлоксацин не трябва да се използва заедно с други лекарства, които удължават QT интервала (вж. точка 4.5).

Поради ограничените клинични данни, моксифлоксацин е също противопоказан 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

Употребата на моксифлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото при употреба на продукти, съдържащи хинолони или флуорохинолони (вж. точка 4.8). Лечението на тези пациенти с моксифлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. също точка 4.3).

Ползата от лечението с моксифлоксацин, особено при не особено тежки инфекции, трябва да бъде внимателно съобразено с информацията, съдържаща се в точка Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

<u>Удължаване на QTc интервала и потенциални клинични състояния свързани с удължаване на QTc интервала</u>

Установено е, че при някои пациенти моксифлоксацин удължава QTc интервала на електрокардиограмата. При анализ на ЕКГ изследванията, получени в хода на клинична програма, удължаването на QTc при моксифлоксацин е 6 msec ± 26 msec, 1,4% в сравнение с началната стойност. Тъй като съществува тенденция жените да имат по-дълъг изходен QTc интервал в сравнение с мъжете, е възможно те да са по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc интервала. Възможно е пациентите в старческа възраст също да са по-чувствителни към свързани с лекарството ефекти върху QT интервала.

Лечение, което намалява нивата на калий, следва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи моксифлоксацин (вж. също точка 4.3 и 4.5).

Моксифлоксацин трябва да се използва внимателно при пациенти с проаритмични състояния (особено жени и пациенти в старческа възраст), като остра исхемия на миокарда или удължаване на QT, тъй като това може да доведе до повишен риск от камерни аритмии (вкл. torsade de pointes) и сърдечен арест (вж. също точка 4.3). Степента на удължаване на QT интервала може да се повиши с повишаване на концентрацията на лекарството. Следователно препоръчителната доза не трябва да се превишава.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При поява на симптоми за сърдечна аритмия по време на терапията с моксифлоксацин, лечението трябва да се преустанови и да се направи ЕКГ.

Реакции на свръхчувствителност/алергични реакции
Съобщава се за реакции на свръхчувствителност и алергични реакции след първото прилагане, свързани с флуорхинолони, включително моксифлоксацин. Анафилактичните реакции могат да предизвикат животозастрашаващ шок, дори след първото прилагане. В случаи на клинични прояви на тежки реакции на свръхчувствителност, приемът на моксифлоксацин трябва да се преустанови и трябва да се започне подходящо лечение (напр. лечение на шок).

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти
Съобщавани са случаи на синдром на Кунис при пациенти, лекувани с моксифлоксацин (вж. точка 4.8). Синдромът на Кунис е определен като сърдечно-съдови симптоми, вторични на алергична или свръхчувствителна реакция, свързана със свиване на коронарните артерии и потенциално водещи до инфаркт на миокарда.

Тежки чернодробни нарушения
Докладвани са случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност (вкл. случаи с фатален изход) (вж. точка 4.8). Пациентите следва да знаят, че трябва да уведомят своя лекар преди да продължат лечението, ако се появят прояви и симптоми на фулминантен хепатит като бързо развиваща се астения свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия.
При поява на индикации за чернодробно увреждане трябва да се направят чернодробни функционални изследвания.

Тежки кожни нежелани реакции
Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (Stevens Johnson syndrome, SJS) остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщавани при приложение на моксифлоксацин (вж. точка 4.8). Към момента на предписване пациентът трябва да бъде информиран относно признаците и симптомите на тежки кожни реакции, и да бъде внимателно проследяван. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на моксифлоксацин трябва бъде преустановено незабавно, и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция като SJS, TEN, AGEP или DRESS при приложение на моксифлоксацин, лечението с моксифлоксацин при този пациент никога не трябва да се възобновява.

Пациенти, предразположени към гърчове
Известно е, че хинолоните причиняват гърчове. Използването трябва да бъде внимателно при пациенти с нарушения на ЦНС или при наличие на други рискови фактори, които могат да предразполагат към гърчове или снижават прага на възбудимост. В случаи на гърчове лечението с моксифлоксацин трябва да се прекрати и да се вземат подходящи мерки.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции
Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Моксифлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като

пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

Периферна невропатия
Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинилони. Пациентите, които приемат моксифлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар, преди да продължат лечението, ако се появят симптоми на невропатия, като болка, усещане за парене, мравучкане, изтръпване или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратимо заболяване (вж. точка 4.8).

Психични реакции
Възможна е поява на психични реакции дори след първото приложение на хинолони, включително моксифлоксацин. В много редки случаи депресия или психотични реакции могат да прогресират до самоубийствени мисли или самонараняващо поведение, като опити за самоубийство (вж. точка 4.8). В случай че пациентът развие такива реакции лечението с моксифлоксацин трябва да се прекрати и да се вземат подходящи мерки. Препоръчително е моксифлоксацин да се използва с внимание при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психични заболявания.

Диария свързана с антибиотик, вкл. колит
Има съобщения за свързана с антибиотика диария (AAD) и свързан с антибиотика колит (AAC), включително псевдомембранозен колит и свързана с *Clostridioides difficile* диария, при използването на широко-спектърни антибиотици, включително моксифлоксацин, които могат да варират по тежест от лека диария до фатален колит. Ето защо е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които имат тежка диария по време или след използването на моксифлоксацин. Ако се подозира или потвърди свързана с антибиотика диария или свързан с антибиотика колит трябва да се прекрати провежданото в момента лечение с антибактериални средства, включително моксифлоксацин, и незабавно да се предприемат адекватни терапевтични мерки. Допълнително трябва да бъдат предприети подходящи мерки за контрол на инфекцията, за да се намали риска от предаването ѝ. Лекарства, които потискат перисталтиката, са противопоказани при пациенти, които имат тежка диария.

Пациенти с миастения гравис
Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с миастения гравис, понеже може да засили симптомите им.

Тендинит и разкъсване на сухожилие
Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.
При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с моксифлоксацин трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако се появят признаци на тендинопатия.

Аневризма и дисекация на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи
Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след прием на флуорохинолони. Съобщени са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и

регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи

- както за аневризма, така и за дисекация на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкан, напр. синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит или допълнително
- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

В случай на внезапна болка в корема, гръдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.
Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

<u>Пациенти с бъбречно нарушение</u>
Пациенти в старческа възраст с бъбречни нарушения трябва да използват моксифлоксацин внимателно, ако не могат да поддържат адекватен прием на течности, защото дехидратацията може да повиши риска от бъбречна недостатъчност.

<u>Зрителни нарушения</u>
При поява на увреждане на зрението или каквито и да е ефекти върху очите, незабавно трябва да се потърси консултация с офталмолог (вж. точка 4.7 и 4.8).

<u>Дисгликемия</u>
Както при всички флуорохинолони, има съобщения за нарушения в нивата на кръвната захар, включващи както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8). При пациенти на лечение с моксифлоксацин, дисгликемия възниква предимно при възрастни диабетици, на които се прилага съпътстваща терапия с перорални хипогликемични средства (например сулфонилурея) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет.

<u>Превенция на фоточувствителни реакции</u>
Доказано е, че хинолоните предизвикват поява на фоточувствителни реакции при пациенти. Проучвания обаче са доказали, че моксифлоксацин се характеризира с по-малък риск от индуцирането на фоточувствителни реакции. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват както УВ лъчи, така и продължително излагане и/или силна слънчева светлина по време на лечение с моксифлоксацин (вж. точка 4.8).

<u>Пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит</u>
Пациенти с фамилна анамнеза или с наличен глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит са предразположени към поява на хемолитични реакции при терапия с хинолони. Следователно моксифлоксацин трябва да се използва внимателно при тези пациенти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Пациенти с тазова възпалителна болест
При пациенти с усложнена тазова възпалителна болест (напр. свързана с тубо-овариален или тазов абсцес), за които е необходимо интравенозно лечение, лечението с Авелокс 400 mg филмирани таблетки не е препоръчително.
Тазова възпалителна болест може да е причинена от флуорохинолон резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Следователно в тези случаи моксифлоксацин трябва да се прилага емпирично едновременно с друг подходящ антибиотик (напр. цефалоспорин) освен ако може да се изключи моксифлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Ако до 3 дена след започване на лечението не се постигне клинично подобрение, терапията трябва да се преоцени.

Пациенти със специални усложнени инфекции на кожата и кожните структури
Клиничната ефикасност на интравенозен моксифлоксацин при лечение на тежки инфекции вследствие на изгаряния, фасциити и инфекции на диабетно стъпало с остеомиелит не е установена.

Взаимодействие с биологични тестове
Лечението с моксифлоксацин може да повлияе на изследване с култура, съдържаща *Mycobacterium* spp. като потисне бактериалния растеж и доведе до фалшиво отрицателни резултати в проби, взети от пациенти, получаващи в момента моксифлоксацин.

Пациенти с MRSA (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) инфекции
Моксифлоксацин не е показан за лечение на MRSA инфекции (метицилин резистентни стафилококус ауреус). В случай на предполагаема или установена инфекция, причинена от MRSA, трябва да се започне лечение с подходящ антибиотик (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация
Моксифлоксацин трябва да се използва при одобрените показания само за лечение на възрастни. Моксифлоксацин е противопоказан при деца < 6 години. Освен това, употребата на моксифлоксацин не се препоръчва при деца ≥ 6 години и при юноши, тъй като балансът полза/риск не е оценен за тази популация. Предклиничните данни показват нежелани реакции върху хрущяла при млади животни (вж. точка 5.3). При педиатрични пациенти ≥ 6 години са налични само ограничени данни за безопасност и ефикасност от клинични проучвания (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Информация за помощните вещества
Пациенти с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, тотален лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с лекарствени продукти
Не може да бъде изключен адитивен ефект върху удължаването на QT интервала на моксифлоксацин и други лекарствени продукти, които могат да удължат QTc интервала. Този ефект може да повиши риска от камерни аритмии, включително torsade de pointes. Поради това е противопоказано едновременното прилагане на моксифлоксацин с някое от следните лекарства (вж. също точка 4.3):

- антиаритмични лекарства от клас IA (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмични лекарства от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотици (напр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд)
- трициклични антидепресанти
- определени антимикробни средства (саквинавир, спарфлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, противомаларийни специално халофантрин)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

- някои антихистаминови продукти (терфенадин, астемизол, мизоластин)
- други (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, които могат да понижат нивата на калий (напр. бримкови диуретици и диуретици от тиазиден тип, лаксативи и клизми [високи дози], кортикостероиди, амфотерицин В) или лекарства, свързани с клинично значима брадикардия.

Между приема на продукти, съдържащи бивалентни или тривалентни катиони (антиацидни продукти, съдържащи магнезий или алуминий; таблетки диданозин; сукралфат и препарати, съдържащи желязо и цинк) и приема на моксифлоксацин трябва да има интервал от около 6 часа.

Едновременното приложение на активен въглен с перорална доза от 400 mg моксифлоксацин води до изразено потискане на абсорбцията на лекарството и редуцирана системна наличност на лекарството с повече от 80%. Следователно, едновременното използване на тези две лекарства не се препоръчва (освен в случаите на предозиране, вж. точка 4.9).

След повторно дозиране при здрави доброволци, моксифлоксацин повишава $C_{max}$ на дигоксин с около 30% без да повлиява AUC или trough level. Не са необходими предпазни мерки при използването на дигоксин.

В проучвания, проведени при диабетици доброволци, едновременното приложение на перорален моксифлоксацин и глибенкламид води до намаление с приблизително 21% на пиковата плазмена концентрация на глибенкламид. Комбинацията на глибенкламид и моксифлоксацин може теоретично да доведе до лека и преходна хипергликемия. Обаче наблюдаваните промени във фармакокинетиката на глибенкламид не водят до промени във фармакодинамични параметри (ниво на кръвната захар, инсулин). Следователно, не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие между глибенкламид и моксифлоксацин.

*Промени на INR*
Докладвани са голям брой случаи на повишаване на пероралната антикоагулантна активност при пациенти, получаващи антибактериални агенти, особено флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и някои цефалоспорини. Факторите, свързани с инфекцията и възпалителния процес, възрастта и общото състояние на пациента са определящи рискови фактори. При тези обстоятелства е трудно да се прецени дали инфекцията или лечението причиняват нарушения в INR (international normalized ratio). Предпазна мярка е по-честото мониториране на INR. Ако е необходимо, дозировката на антикоагуланта трябва да бъде съответно коригирана.

При клинични изпитвания не са установени взаимодействия след едновременен прием на моксифлоксацин с: ранитидин, пробенецид, перорални контрацептиви, калциеви добавки, парентерално приложен морфин, теофилин, циклоспорин 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.

<u>Взаимодействие с храна</u>
Не е установена клинично значимо взаимодействие при едновременния прием на моксифлоксацин и храна.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Безопасността на моксифлоксацин по време на бременност при хора не е оценявана.
Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради експерименталния риск от увреждане от флуорохинолони на хрущяла на носещите стави при незрели животни и обратими ставни травми, описани при деца, приемащи някои флуорохинолони, моксифлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вж. точка 4.3).

Кърмене
Няма налични данни за жени с лактация и кърмачки. Предклиничните данни показват, че малки количества моксифлоксацин се секретират в млякото. Поради липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане от флуорохинолони на хрущяла на носещите стави при незрели животни, кърменето е противопоказано по време на лечение с моксифлоксацин (вж. точка 4.3).

Фертилитет
Проучвания при животни не показват увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания върху ефектите на моксифлоксацин върху способността за шофиране и работа с машини.
Обаче флуорохинолоните, включително моксифлоксацин, могат да доведат до увреждане способността на пациентите да шофират или да работят с машини поради реакции от страна на ЦНС (напр. замайване; остра, преходна загуба на зрение, вж. точка 4.8) или остра и краткотрайна загуба на съзнание (синкоп, вж. точка 4.8). Пациентите би следвало да бъдат съветвани да проверят как реагират на моксифлоксацин преди да шофират или работят с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции, наблюдавани при клинични изпитвания и получени от постмаркетингови съобщения с моксифлоксацин 400 mg (прилаган перорално и като последваща терапия), групирани по честота:

Освен гаденето и диарията, всички нежелани реакции са наблюдавани с честота под 3%.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като:
- чести (≥ 1/100 до < 1/10),
- нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100),
- редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000),
- много редки (< 1/10 000),
- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Система Орган Клас (MedDRA) | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|---|---|---|---|
| **Инфекции и инфестации** | Суперинфекции с резистентни бактерии или гъби, напр. перорална и вагинална кандидоза | | | | |
| **Нарушения на кръвната и лимфната система** | | Анемия<br>Левкопения(и)<br>Неутропения<br>Тромбоцитопения<br>Тромбоцитемия<br>Кръвна еозинофилия<br>Удължено протромбиново време / повишен INR | | Повишено ниво на протромбин / понижен INR<br>Агранулоцитоза<br>Панцитопения | |
| **Нарушения на имунната система** | | Алергична реакция (вж. точка 4.4) | Анафилаксия вкл. много рядко животозастрашаващ шок (вж. точка 4.4)<br>Алергичен оток / ангиоедем (вкл. оток на ларинкса, потенциално животозастрашаващ, вж. точка 4.4) | | |
| **Нарушения на ендокринната система** | | | | Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH) | |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | | Хиперлипидемия | Хипергликемия<br>Хиперурикемия | Хипогликемия<br>Хипогликемична кома | |
| **Психични нарушения*** | | Тревожни реакции<br>Психомоторна хиперактивност / възбуда | Емоционална лабилност<br>Депресия (в много редки случаи потенциално кулминираща в самонараняващо поведение, като суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство вж. точка 4.4)<br>Халюцинации<br>Делириум | Деперсонализация<br>Психични реакции (потенциално кулминиращи в самонараняващо поведение, като суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство вж. точка 4.4) | |



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

| Система Орган Клас (MedDRA) | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|---|---|---|---|
| **Нарушения на нервната система*** | Главоболие<br>Замайване | Пар- и дизестезия<br>Нарушен вкус (вкл. в много редки случаи агеузия)<br>Объркване и дезориентация<br>Нарушения на съня (предимно безсъние)<br>Тремор<br>Световъртеж<br>Сънливост | Хипоестезия<br>Нарушено обоняние (вкл. аносмия)<br>Абнормни сънища<br>Нарушена координация (вкл. нарушена походка, особено поради замайване или световъртеж)<br>Гърчове, вкл. grand mal конвулсии (вж. точка 4.4)<br>Нарушено внимание<br>Нарушен говор<br>Амнезия<br>Периферна невропатия и полиневропатия | Хиперестезия | |
| **Нарушения на очите*** | | Визуални смущения вкл. диплопия и замъглено зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вж. точка 4.4) | Фотофобия | Краткотрайна загуба на зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вж. точка 4.4 и 4.7)<br>Увеит и двустранна остра трансилюминация на ириса (вж. точка 4.4) | |
| **Нарушения на ухото и лабиринта*** | | | Шум в ушите<br>Нарушение на слуха вкл. глухота (обикновено обратима) | | |
| **Сърдечни нарушения**** | Удължаване на QT при пациенти с хипокалиемия (вж. точка 4.3 и 4.4) | Удължаване на QT (вж. точка 4.4)<br>Палпитации<br>Тахикардия<br>Предсърдно мъждене<br>Стенокардия | Камерни тахиаритмии<br>Синкоп (т.е. остро настъпила и краткотрайна загуба на съзнание) | Неопределени аритмии Torsade de Pointes (вж. точка 4.4)<br>Сърдечен арест (вж. точка 4.4) | Синдром на Кунис |
| **Съдови нарушения**** | | Вазодилатация | Хипертония<br>Хипотония | Васкулит | |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | | Задух (включително астматични състояния) | | | |

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

| Система Орган Клас (MedDRA) | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|---|---|---|---|
| **Стомашно-чревни нарушения** | Гадене<br>Повръщане<br>Стомашно-чревна и коремна болка<br>Диария | Намалени апетит и прием на храна<br>Запек<br>Диспепсия<br>Подуване на корема<br>Гастрит<br>Повишена амилаза | Дисфагия<br>Стоматит<br>Свързан с антибиотици колит (вкл. псевдомембранозен колит, в много редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения, вж. точка 4.4) | | |
| **Хепатобилиарни нарушения** | Повишени трансаминази | Чернодробно увреждане (вкл. повишена LDH)<br>Повишен билирубин<br>Повишена гама глутамил трансфераза<br>Повишение в кръвта на алкална фосфатаза | Жълтеница<br>Хепатит (предимно холестатичен) | Фулминантен хепатит потенциално водещ до животозастрашава-ща чернодробна недостатъчност (вкл. фатални случаи, вж. точка 4.4) | |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | | Сърбеж<br>Обрив<br>Уртикария<br>Суха кожа | | Булозни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашава-ща, вж. точка 4.4) | Остра генерализи-рана екзантема-тозна пустулоза (AGEP)<br>Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4)<br>Фиксирана лекарствена ерупция,<br>Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4) |

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

| Система Орган Клас (MedDRA) | Чести | Нечести | Редки | Много редки | С неизвестна честота |
|---|---|---|---|---|---|
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*** | | Артралгия<br>Миалгия | Тендинит (вж. точка 4.4)<br>Мускулни крампи<br>Мускулни спазми<br>Мускулна слабост | Разкъсване на сухожилие (вж. точка 4.4)<br>Артрит<br>Мускулна ригидност<br>Обостряне симптоматиката на миастения гравис (вж. точка 4.4) | Рабдомио-лиза |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | | Дехидратация | Бъбречно увреждане (вкл. повишени BUN и креатинин)<br>Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4) | | |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | | Общо неразположение (предимно астения или умора)<br>Болезнени състояния (вкл. болка в гърба, гърдите, таза и крайниците)<br>Изпотяване | Оток | | |

*Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системо-органни класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии и невралгия, умора, психиатрични симптоми (включително нарушения на съня, тревожност, пристъпи на паника, депресия и мисли за самоубийство), нарушение на паметта и концентрацията, и увреждане на слуха, зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

**При пациентите, приемащи флуорохинолони, са съобщени случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (вж. точка 4.4).

Много рядко се съобщава за следните нежелани реакции след лечение с други флуорохинолони, които е възможно да се появят и при лечение с моксифлоксацин: повишено вътречерепно налягане (включително псевдотумор церебри), хипернатриемия, хиперкалциемия, хемолитична анемия.

Педиатрична популация

Нежелани лекарствени реакции при деца и юноши са оценени при клинично проучване при педиатрични пациенти с усложнена интраабдоминална инфекция, която не е одобрена индикация при възрастни в Европейския съюз. За анализа на безопасността са били налични данни от общо 301 педиатрични пациенти, лекувани с моксифлоксацин, от които 15 пациенти под 6-годишна възраст и 286 пациенти на възраст 6 - < 18 години.

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции при моксифлоксацин са удължаване на QT (7% [21/301]), диария (2% [6/301]) и флебит на мястото на инфузия (1,3% [4/301]). При лечение с моксифлоксацин в педиатричното проучване не е наблюдавано сърдечно-съдово заболяване или смъртност, дължащи се на удължаване на QTc (вж. точка 4.4).

Увреждането на хрущяла на носещи тежест стави при млади животни е известен класов ефект на флуорохинолоните. Затова мускулно-скелетните събития са внимателно наблюдавани и проследявани повече от 1 година след лечението в проучването. Не са докладвани нежелани лекарствени реакции, свързани с мускулно-скелетната система. Не е имало събития, показващи хондропатия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

### 4.9 Предозиране

Няма специфични предпазни мерки, които да се препоръчат след случайно предозиране. В случай на предозиране, следва да се осъществи симптоматично лечение. Трябва да се наблюдава ЕКГ, поради възможността от удължаване на QT интервала. Едновременно приложение на активен въглен с доза 400 mg перорален моксифлоксацин ще редуцира системната наличност на лекарството с повече от 80%. Използването на активен въглен рано по време на абсорбцията може да е полезно за предпазване от прекомерно повишаване системната експозиция на моксифлоксацин в случаи на перорално предозиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хинолонови антибактериални средства, флуорохинолони, АТС код: J01 MA 14.

Механизъм на действие
Моксифлоксацин притежава активност *in vitro* срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни патогени.

Бактерицидното действие на моксифлоксацин е резултат от инхибиране на двете тип II топоизомерази (ДНК гираза и топоизомераза IV), необходими за бактериалната репликация, транскрипция и репарация. Изглежда, че C8-метокси групата допринася за повишената активност и по-нисък подбор на резистентни мутанти на Грам-положителните бактерии, в сравнение с C8-H групата. Наличието на голям бициклоаминен заместител на C-7 позиция предпазва от ефективен ефлукс, свързано с *norA* или *pmrA* гени, наблюдавано при определени Грам-положителни бактерии.

Фармакодинамични проучвания показват, че моксифлоксацин притежава бактерициден ефект, зависим от концентрацията. Минималните бактерицидни концентрации (MBC) са подобни на минималните инхибиторни концентрации (MIC).

Влияние върху чревната флора при хора
След приложение на моксифлоксацин при доброволци са наблюдавани следните промени в чревната флора: *Escherichia coli, Bacillus spp.*, *Enterococcus* spp., и *Klebsiella* spp. са редуцирани, както и анаеробите *Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. *Bacteroides fragilis* е повишил броя си. Тези промени се възстановяват в нормалните стойности до две седмици.

Механизъм на резистентност
Механизмите на резистентност, които инактивират пеницилини, цефалоспорини, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини не взаимодействат с антибактериалната активност на моксифлоксацин. Други механизми на резистентност, като защитни бариери (общи при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмите на излизане могат да повлияят чувсвителността към моксифлоксацин.
*In vitro* резистентност към моксифлаксацин се развива постепенно чрез точкови мутации в двете тип II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV. Моксифлоксацин е субстрат, който трудно преминава чрез механизмите за активно излизане при Грам-положителните микроорганизми.
Кръстосана резистентност е наблюдавана с други флуорохинолони. Обаче, тъй като моксифлоксацин инхибира двете топоизомерази II и IV с подобна активност при Грам-положителните бактерии, тези бактерии могат да са резистентни към други хинолони, но чувствителни към моксифлоксацин.

Гранични стойности при тестване за чувствителност
Интерпретативните критерии MIC (минимална инхибиторна концентрация) за тестване на чувствителност са установени от Европейския комитет за тестване на антимикробна чувствителност (EUCAST) за моксифлоксацин и са изброени тук:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Микробиологична чувствителност
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 местната резистентност поставя под въпрос използването на продукта поне при някои видове инфекции.

| **Обикновено чувствителни видове** |
|---|
| Аеробни Грам-положителни микроорганизми<br>*Gardnerella vaginalis*<br>*Staphylococcus aureus** (метицилин-чувствителен)<br>*Streptococcus agalactiae* (група B)<br>*Streptococcus milleri група* (S. anginosus, S. constellatus u S. intermedius)*<br>*Streptococcus pneumoniae**<br>*Streptococcus pyogenes** (група A)<br>*Streptococcus viridans* група *(S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)* |
| Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми<br>*Acinetobacter baumanii*<br>*Haemophilus influenzae**<br>*Haemophilus parainfluenzae**<br>*Legionella pneumophila*<br>*Moraxella(Branhamella) catarrhalis** |
| Анаеробни микроорганизми<br>*Fusobacterium spp.* |

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

| |
|---|
| *Prevotella spp.* |
| „Други“ микроорганизми<br>*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**<br>*Chlamydia trachomatis**<br>*Coxiella burnettii*<br>*Mycoplasma genitalium*<br>*Mycoplasma hominis*<br>*Mycoplasma pneumoniae** |
| **Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем** |
| Аеробни Грам-положителни микроорганизми<br>*Enterococcus faecalis**<br>*Enterococcus faecium**<br>*Staphylococcus aureus* (метицилин-резистентен)+ |
| Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми<br>*Enterobacter cloacae**<br>*Escherichia coli*#*<br>*Klebsiela oxytoca*<br>*Klebsiella pneumoniae**<br>*Neisseria gonorrhoeae*+*<br>*Proteus mirabilis** |
| Анаеробни микроорганизми<br>*Bacteroides fragilis**<br>*Peptostreptococcus* spp.* |
| **Наследствено резистентни микроорганизми** |
| Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми<br>*Pseudomonas aeruginosa* |
| * Активността е задоволително демонстрирана при чувствителни щамове в клинични проучвания на одобрени клинични показания.<br># ESBL-произвеждащи щамове са обикновено резистентни към флуорохинолони<br>+ Честота на резистентност >50% в една или повече страни |

Педиатрична популация

Моксифлоксацин е изследван при педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до < 18 години (n=301, средна възраст 12 ± 4 години) в едно рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване при усложнена интраабдоминална инфекция (cIAI). Пациентите са получавали последователно (интравенозно, последван от перорално) моксифлоксацин (пациенти 6-18 години: 4 mg/kg телесно тегло интравенозно на всеки 12 часа или перорално, ако телесното тегло ≥ 20 kg, не надвишавайки 400 mg дневно, пациенти с телесно тегло ≥ 45 kg 400 mg интравенозно или перорално веднъж дневно) или интравенозен ертапенем, последван от перорален амоксицилин/клавуланат за 5 до 14 дни (средната продължителност е била 9 дни с диапазон от 1 до 24 дни). С дозировката, използвана в проучването, концентрациите на моксифлоксацин не са били в дефинираните целеви диапазони при всички педиатрични пациенти (вж. също точка 5.2). Не може да се даде препоръка за дозировка за педиатричната популация. Не е възможна точна оценка на баланса полза/риск въз основа на данните от проучването. Връзката между възрастово-зависимата дозировка и фармакокинетиката на моксифлоксацин е описана в точка 5.2.

Моксифлоксацин е противопоказан при деца < 6 години и не се препоръчва при деца ≥ 6 години и при юноши (вж. точки 4.3 и 4.4).

Основната цел на проучването е да се оцени безопасността на моксифлоксацин с фокус върху сърдечната и мускулно-скелетната безопасност. Мускулно-скелетните събития са внимателно наблюдавани и проследявани повече от 1 година след лечението в проучването.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

В това проучване участват 458 пациенти, от които 301 са лекувани с моксифлоксацин, 150 с активна контрола и 7 пациенти не са получили лечение.

Нежелани реакции са докладвани при повече от половината от всички пациенти и в двете групи на лечение. Честотата на пациентите, получили поне една нежелана реакция, е сходна между групите на лечение. Процентът на нежеланите реакции, свързани с проучваното лекарство, е 14,3% (43/301) в групата, лекувана с моксифлоксацин, срещу 6,7% (10/150) при пациентите, лекувани със сравнителното лечение. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции при моксифлоксацин са удължаване на QT (7% [21/301]), диария (2% [6/301]) и флебит на мястото на инфузия (1,3% [4/301]). При моксифлоксацин не е наблюдавано сърдечно-съдово заболяване или смъртност, дължащи се на удължаване на QT. Прекратяване на проучваното лекарство поради нежелана реакция е докладвано при 5,3% (16/301) от пациентите, лекувани с моксифлоксацин (включващи удължаване на QT, коремна инфекция, тахикардия, увеличаване на чернодробни ензими, диспнея и дренаж на абсцес) срещу 1,3% (2/150) при пациентите със сравнителното лечение (включващи удължаване на QT).

Общият процент на мускулно-скелетни събития е 4,3% (13/301) в групата, лекувана с моксифлоксацин, срещу 3,3% (5/150) при пациентите, лекувани със сравнителното лечение. Повечето от мускулно-скелетните събития са докладвани между 12 и 53 седмици след започване на лечението в проучването, и всички събития са отшумели (клинично разрешаване на признаци и симптоми) в края на проучването. Нито една от докладваните мускулно-скелетни нежелани реакции не е оценена като лекарство-свързана.

Вторична крайна точка на проучването е да се оцени клиничния и бактериологичния отговор при визитата за оценка на излекуването. Описателният анализ на общия успех при визитата за оценка на излекуването (28 до 42 дни след края на лечението) показва общ клиничен успех от 86,2% в групата на моксифлоксацин и 95,3% в сравнителната група.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

Фармакокинетиките са линейни в диапазона 50 – 800 mg еднократна доза и до 600 mg един път дневно за повече от 10 дни. След 400 mg перорална доза максималните концентрации от 3,1 mg/l се постигат в рамките на 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. В равновесно състояние експозицията в рамките на интервала на дозиране е приблизително 30% по-висока в сравнение след първата доза.

Разпределение
Моксифлоксацин се разпределя бързо към екстраваскуларното пространство; след доза от 400 mg е установена AUC 35 mg.h/l. Обемът на разпределение (Vss) в стационарно състояние е приблизително 2 l/kg. Експериментите *ex vivo* и *in vitro* показват свързване с протеин приблизително 40-42%, независимо от концентрацията на лекарството. Моксифлоксацин се свързва главно със серумните албумини.



Следните пикови концентрации (геометрична стойност) са установени след приложение на еднократна перорална доза 400 mg моксифлоксацин:

| **Тъкан** | **Концентрация** | **Място: Плазма отношение** |
|---|---|---|
| Плазма | 3,1 mg/l | - |
| Слюнка | 3,6 mg/l | 0,75 – 1,3 |
| Мехурна течност | 1,6[1] mg/l | 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 епителa | 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] |
| Женска полова система* | 10.2[4] mg/kg | 1.72[4] |

*интравенозно приложение на еднократна доза от 400 mg
1 - 10 h след приложение
2 - несвързана концентрация
3 - от 3 h до 36 h след доза
4 – в края на инфузията

Биотрансформация Моксифлоксацин 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 единствените метаболити от значение при хората, като и двата са микробиологично неактивни.

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

Елиминиране
Моксифлоксацин се елиминира от плазмата с краен елиминационен полуживот приблизително 12 часа. Средният апарентен тотален 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 тубулна реабсорбция на лекарството от бъбреците.

След доза от 400 mg, възстановяване 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 моксифлоксацин с ранитидин или пробенецид не променя бъбречния клирънс на изходното лекарство.

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

*Педиатрична популация*
Проведен е популационен фармакокинетичен (popPK) анализ на обединени данни от Фаза I (N=31) и Фаза III (N=155), като крайният модел включва алометрично скалиране на клирънсите и обемите въз основа на телесното тегло.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Анализът показва, че 4 mg/kg два пъти дневно като едночасова интравенозна инфузия води до медианни стойности в равновесно състояние на $C_{max}$ и AUC съответно 3,6 mg/L (2,2 – 5,6) и 40 mg*h/L (21-74) при пациенти на възраст 6-18 години с телесно тегло < 45 kg (N=52), което е сходно с медианната експозиция при възрастни, лекувани с 400 mg веднъж дневно ($C_{max}$ 4,1 mg/L (2,5 – 6,9), AUC 39 mg*h/L (12-72).

При юноши (12-18 години и ≥ 45 kg, N=83), получаващи 400 mg моксифлоксацин веднъж дневно като едночасова инфузия, е наблюдавана медианна стойност на $C_{max}$ от 5,9 mg/L (2,4 - 11), което е по-високо от наблюдаваното при възрастни. Четиридесет и седем % от пациентите в юношеска възраст имат стойности на $C_{max}$ над прага за безопасност при възрастни, докато медианната стойност на AUC от 42 mg*h/L (22-108) е сравнима с наблюдаваната AUC при възрастни.

Популационният фармакокинетичен (popPK) анализ показва също, че при 28 пациенти (>20 kg телесно тегло, 2 - < 18 години), преминаването от многократно интравенозно приложение към перорално приложение веднъж дневно на 4-5 mg/kg или 400 mg води до медианни стойности в равновесно състояние на $C_{max}$ и AUC от 2,8 mg/L (1,3-4,1) и 42 mg*h/L (25-74).

*Бъбречно увреждане*
Фармакокинетичните свойства на моксифлоксацин не са значително различни при пациенти с бъбречно увреждане (включително креатининов клирънс >20ml/min/1,73m$^2$). Тъй като бъбречната функция се намалява, концентрацията на метаболит M2 (глюкуронид) се повишава с фактор 2,5 (при креатининов клирънс <30ml/min/1,73m$^2$)

*Чернодробно увреждане*
Въз основа на фармакокинетичните проучвания, проведени до сега при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child Pugh A, B), не е възможно да се определи дали има различия в сравнение със здрави доброволци. Увредената чернодробна функция е свързана с по-продължителна експозиция на M1 в плазмата, докато експозицията с изходното лекарство е сравнима с експозицията при здрави доброволци. Няма достатъчно опит с клиничната употреба на моксифлоксацин при пациенти с увредена чернодробна функция.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефектите върху хемопоетичната 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 моксифлоксацин.

Моксифлоксацин, както другите хинолони, е генотоксичен в *in vitro* тестове с използването на бактерии или клетки от бозайници. Понеже тези ефекти могат да се обяснят с взаимодействието с гиразата в бактериите и – при по-високи концентрации – с взаимодействието с топоизомераза II в клетките на бозайници, могат да се определят прагови концентрации за генотоксичност. При *in vivo* тестове няма данни за генотоксичност, независимо от факта, че са използвани много високи дози моксифлоксацин. По този начин могат да се установят достатъчни граници на безопасност на терапевтичната доза при хора. Моксифлоксацин не е канцерогенен в проучвания при плъхове.

Много хинолони са фоточувствителни и могат да индуцират фототоксични, фотомутагенни и фотоканцерогенни ефекти. Обратно на това, моксифлоксацин е доказано, че няма фототоксични и фотогенотоксични свойства, когато е изследван в обширна програма на *in vitro* и *in vivo* проучвания. При същите условия други хинолони предизвикват ефекти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Във високи концентрации, моксифлоксацин е инхибитор на бързата компонента на бавното възстановяване на калиевата помпа на сърцето и може да причини удължаване на QT-интервала. Токсикологични проучвания при 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 плазмени концентрации ≥200 mg/l (повече от 40-кратно увеличение на 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 моксифлоксацин, причиняваща токсичност на ставите при млади кучета е 4 пъти по-висока от максималната препоръчителната терапевтична доза от 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 (повторно дозиране до 6 месеца), не показват данни за токсичност за очите. При кучета високите перорални дози (≥ 60 mg/kg), водещи до плазмени концентрации ≥ 20 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 моксифлоксацин през плацентата. Проучванията при плъхове (перорално и интравенозно) и маймуни (перорално) не представят доказателства за тератогенност или увреждане на фертилитета след приложение на моксифлоксацин. 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 токсичност за майката. Има повишена честотата на абортите при маймуни и зайци с човешки терапевтични плазмени концентрации. При плъхове е установено понижаване на телесното тегло на плода, по-голям брой 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 препоръчителна доза в mg/kg телесно тегло с плазмени концентрации в рамките на терапевтичната доза при хора.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

<u>Ядро на таблетката</u>
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

<u>Филмово покритие</u>
Хипромелоза
Макрогол 4000
Железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо



## 6.3 Срок на годност

5 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Блистери полипропилен/алуминий и поливинилхлорид/поливинилиден хлорид/алуминиеви блистери
Да се съхранява при температура под 25 °C.
Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

Блистери алуминий/алуминий
Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия, съдържаща безцветни или бели непрозрачни полипропилен/алуминиеви блистери или безцветни прозрачни поливинилхлорид/поливинилиден хлорид/алуминиеви блистери:

Филмираните таблетки се предлагат в опаковки по 5, 7 и 10 таблетки, в болнични опаковки по 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10) филмирани таблетки или в болнични групови опаковки от 80 (5 опаковки по 16) или 100 (10 опаковки по10) филмирани таблетки.

Картонени кутии, съдържащи блистери алуминий/алуминий, са налични в опаковка по една филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Германия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000430

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 юли 2000 г.
Дата на последно подновяване: 05 април 2011 г.



## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
23