

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мокси 400 mg филмирани таблетки
Moxi 400 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 400 mg моксифлоксацин (*moxifloxacin*) като хидрохлорид (*hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розови, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с форма на капсула, гравирани с „80“ от едната страна и „1“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мокси 400 mg филмирани таблетки са показани при пациенти на 18-годишна възраст и по-възрастни, за лечение на изброените 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 синусит (адекватно диагностициран);
- остри екзацербации на хроничен бронхит (адекватно диагностициран);
- 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 Мокси 400 mg филмирани таблетки да се използват като монотерапия за лечение на лека до умерена тазова възпалителна болест, а да се прилагат в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин), поради увеличаване на моксифлоксациновата резистентност на *Neisseria gonorrhoeae*, освен ако може да се изключи моксифлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae* (вж. точка 4.4 и 5.1).

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

- придобита в обществото пневмония;
- усложнени инфекции на кожата и кожните структури.

Мокси 400 mg филмирани таблетки не трябва да се използва за инициране 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 правилна употреба на антибактериални лекарства.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20150410
Разрешение №	B6/MK/MP-52376
Одобрение №	09.11.2020



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е 1 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 и юноши (<18 години). Ефикасността и безопасността на моксифлоксацин при деца и юноши не е установена (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

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

Продължителност на приложение

Мокси 400 mg филмирани таблетки трябва да се приемат със следната продължителност.

- Остри екзацербации на хроничен бронхит (ОЕХБ)	5-10 дни
- Придобита в обществото пневмония	10 дни
- Остър бактериален синусит (ОБС)	7 дни
- Лека до умерено изразена тазова възпалителна болест	14 дни

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

Секвентно (интравенозно, последвано от перорално) лечение

В клинични проучвания със секвентно 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.

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).
- Пациенти под 18-годишна възраст.
- Пациенти с анамнестични данни за възпаление на сухожилията/нарушение, свързано с хинолони.



В предклинични изпитвания, като и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след прием 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 некorigирана 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 (>5 пъти ULN).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ползата от лечението с моксифлоксацин, по-специално при неособено тежки инфекции, трябва да бъде внимателно съобразена с информацията, съдържаща се в точка „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).

Удължаване на QTc интервала и потенциални клинични състояния, свързани с удължаване на QTc интервала

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 било $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 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, приемащи 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.



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

Свръхчувствителност/алергични реакции

Има съобщения за свръхчувствителност и алергични реакции след първото приложение на флуорохинолони, включително моксифлоксацин. Анафилактичните реакции могат да прогресират до животозастрашаващ шок, дори след първото приложение. В тези случаи приложението на моксифлоксацин следва да се прекрати и да се започне подходящо лечение (например овладяване на шока).

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 трябва да бъдат съветвани да се свържат със своя лекар преди да продължат лечението, ако се появят 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.

Сериозни булозни кожни реакции

Има съобщения за случаи на булозни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза при прилагане на моксифлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат незабавно с техния лекар преди да продължат лечението, ако се проявят кожни и/или лигавични реакции.

Пациенти, предразположени към гърчове

Известно е, че хинолоните причиняват гърчове. Приложението трябва да бъде предпазливо 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 случай на гърчове, лечението с моксифлоксацин трябва да се прекрати и да се вземат подходящи мерки.

Периферна невропатия

Случаи на сензорна или сензорномоторна полиневропатия, изразяващи се в парестезии, хипосестезии, дизестезии или слабост, са докладвани при пациенти, лекувани с хинолони, включително моксифлоксацин. Пациентите на лечение с моксифлоксацин трябва да бъдат съветвани да информират своя лекар преди да продължат лечението, ако развият симптоми на невропатия като болка, парене, изтръпване, вкочаненост или слабост (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.



Антибиотично-свързана диария, включително колит

Има съобщения за антибиотично-свързана диария (AAD) и антибиотично-свързан колит (AAC), включително псевдомембранозен колит и свързана с *Clostridium difficile* диария, при използването на широко-спектрни 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, тъй като може да засили симптомите им.

Възпаление и скъсване на сухожилие

Възпаление и скъсване на сухожилия (особено на Ахилесово сухожилие), понякога двустранно, могат да се появят при лечение с хинолони, включващо моксифлоксацин, дори до 48 часа от началния час на лечението и са докладвани до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и скъсване на сухожилие е повишен при пациенти в старческа възраст, както и при такива, които се лекуват едновременно с кортикостероиди. При първите признаци на болка или възпаление, пациентите трябва да прекъснат лечението с моксифлоксацин, да осигурят покой на засегнатите крайници и незабавно да се консултират с лекуващия лекар, за да започне подходящо лечение (напр. обездвижване) на засегнатото сухожилие (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациенти с бъбречно нарушение

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.

Зрителни нарушения

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).

Превенция на фоточувствителни реакции

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 на силна слънчева светлина по време на лечение с моксифлоксацин.

Пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит

Пациенти с фамилен анамнез 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.



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 Мокси 400 mg филмирани таблетки не е препоръчително.

Тазовата 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 дни след започване на лечението не се постигне клинично подобрене, 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 (*Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus*) инфекции

Моксифлоксацин не е показан за лечение на MRSA инфекции (метицилин резистентен стафилококус ауреус). В случай на предполагаема или установена инфекция, дължаща се на MRSA, трябва да се започне лечение с подходящ антибиотик (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Поради нежеланите реакции върху хрущяла при млади животни (вж. точка 5.3), употребата на моксифлоксацин при деца и подрастващи <18 години е противопоказана (вж. точка 4.3).

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 едновременното прилагане на моксифлоксацин с някое от следните лекарства е противопоказано (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);
- трициклически антидепресанти;
- определени антимикробни средства (саквинавир, спарфлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, противомаларийни, специално халофантрин);



- 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.

Необходим е интервал от 6 часа между приложението на моксифлоксацин и продукти, съдържащи бивалентни или тривалентни катиони (напр. антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, таблетки диданозин, сукралфат и продукти, съдържащи желязо или цинк).

Едновременното приложение на активен въглен с перорална доза от 400 mg моксифлоксацин води до изразено потискане на абсорбцията 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 многократно прилагане при здрави доброволци, моксифлоксацин повишава C_{max} на дигоксин с около 30%, без да повлиява AUC или най-ниските нива (trough levels). Не са необходими предпазни мерки при едновременна употреба с дигоксин.

В проучвания, проведени при доброволци с диабет, 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. Наблюдаваните промени във фармакокинетиката на глибенкламид обаче, не водят до промени в неговите фармакодинамични параметри (ниво на кръвната захар, инсулин). Следователно не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие между глибенкламид и моксифлоксацин.

Промени в INR (международно нормализирано съотношение)

Има съобщения за голям брой случаи на повишаване на пероралната антикоагулантна активност при пациенти, приемащи антибактериални средства, особено флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и някои цефалоспорици. Инфекциозните и възпалителните заболявания, възрастта и общото състояние на пациента изглеждат са рискови фактори. При тези обстоятелства е трудно да се определи дали инфекцията или терапията е причина за нарушението на INR (международно нормализирано съотношение). Предпазна мярка е по-честото мониториране на INR. Ако е необходимо, дозировката на пероралния антикоагулант трябва да се коригира съответно.

Клинични проучвания са показвали липса на взаимодействия след едновременното приложение на моксифлоксацин и: ранитидин, пробенцид, перорални контрацептиви, калциеви добавки, парентерално приложен морфин, теофилин, циклоспорин или итраконазол.

In vitro проучвания с човешки цитохром P450 ензими потвърждават тези находки. Като се имат предвид тези резултати, малко вероятно е да съществува метаболитно взаимодействие чрез цитохром P450 ензимите.



Взаимодействие с храна

Няма клинично значимо взаимодействие при едновременно приложение на моксифлоксацин с храна, включително млечни продукти.

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 хрущяли при млади животни и обратими ставни увреждания, 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 млади 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 провеждани проучвания върху ефектите на моксифлоксацин върху способността за шофиране и работа с машини. В същото време 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. замаяване; остра, преходна загуба на зрение, вж. точка 4.8) или остра и краткотрайна загуба на съзнание (синкоп, вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да проверят как реагират на моксифлоксацин преди да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са представени нежеланите реакции от всички клинични изпитвания 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 са подредени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени по:

- чести ($>1/100$ до $<1/10$);
- нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$);



-редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
-много редки ($< 1/10\,000$)

Системно- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфекстации	Суперинфекции, вследствие на резистентни бактерии или гъби, напр. перорална и вагинална кандидоза			
Нарушения на кръвната и лимфната система		Анемия Левкопения(и) Неутропения Тромбоцитопения Тромбоцитемия Кръвна созинофилия Удължено протромбиново време/ повишен INR		Повишено ниво на протромбин/ понижен INR Агранулоцитоза
Нарушения на имунната система		Алергична реакция (вж. точка 4.4)	Анафилаксия, вкл. много рядко животозастрашаващ шок (вж. точка 4.4) Алергичен оток/ ангиоедем (вкл. оток на ларинкса, потенциално животозастрашаващ, (вж. точка 4.4)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперлипидемия	Хипергликемия Хиперурикемия	
Психични нарушения		Тревожни реакции Психомоторна хиперактивност/ възбуда	Емоционална лабилност Депресия (в много редки случаи потенциално кулминираща в самонараняващо поведение, напр. суицидна идеация/ мисли или опити за самоубийство, вж. точка 4.4) Халюцинации	Деперсонализация Психотични реакции (потенциално кулминираща в самонараняващо поведение, напр. суицидна идеация/ мисли или опити за самоубийство, вж. точка 4.4)



Нарушения на нервната система	Главоболие Световъртеж	Пар- и дизестезия Нарушения на вкуса (вкл. в много редки случаи агеузия) Объркване и дезориентация Нарушения на съня (предимно безсъние) Тремор Световъртеж Сънливост	Хипоестезия Нарушено обоняние (вкл. аносмия) Абнормни сънища Нарушена координация (вкл. нарушена походка, особено поради замайване или световъртеж) Гърчове, вкл. grand mal конвулсии (вж. точка 4.4) Нарушено внимание Говорни нарушения Амнезия Периферна невропатия и полиневропатия	Хиперестезия
Нарушения на окото		Визуални смущения вкл. диплопия и замъглено зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вж. точка 4.4)		Преходна загуба на зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вж. точка 4.4 и 4.7)
Нарушения на ухото и лабиринта			Шум в ушите Нарушение на слуха вкл. глухота (обикновено обратима)	
Сърдечни нарушения	Удължаване на QT интервала при пациенти с хипокалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4)	Удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4) Палпитации Тахикардия Предсърдно мъждене Ангина пекторис	Камерни тахикаритмии Синкоп (т.е. остро настъпила и краткотрайна загуба на съзнание)	Неопределени аритмии Torsade de Pointes (вж. точка 4.4) Сърдечен арест (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения		Вазодилатация	Хипертония Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея (включително астматични състояния)		



Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Стомашно-чревна и коремна болка Диария	Намален апетит и прием на храна Запек Диспепсия Подуване на корема Гастрит Повишена амилаза	Дисфагия Стоматит Свързан с антибиотици колит (включително псевдомембранозен колит, в много редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения, вж. точка 4.4)	
Хепато-билиарни нарушения	Повишени трансаминази	Чернодробно увреждане (вкл. повишен I.DH) Повишен билирубин Повишена гама-глутамил-трансфераза Повишение в кръвта на алкална фосфатаза	Жълтеница Хепатит (предимно холестатичен)	Фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност (вкл. фатален изход, вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата		Сърбеж Обрив Уртикария Суха кожа		Булезни кожни реакции, като синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашаваща, вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителната тъкан		Артралгия Миалгия	Тендинит (вж. точка 4.4) Мускулни крампи Мускулни спазми Мускулна слабост	Разкъсване на сухожилие (вж. точка 4.4) Артрит Мускулна ригидност Обостряне на симптоми на миастения гравис (вж. точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дехидратация	Бъбречно увреждане (вкл. повишени BUN и креатинин) Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложения		Общо неразположение (предимно аетения или умора) Болезнени състояния (вкл. болка в гърба, гърдите, таза и крайниците) Излюбяване	Оток	



Много рядко се съобщава за следните нежелани реакции след лечение с други флуорохинолони, които е възможно да се появят и при лечение с моксифлоксацин: преходна загуба на зрение, хипернатриемия, хиперкалциемия, хемолiza, рабдомиолиза, реакции на фотосенсибилизация (вж. точка 4.4).

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфични контрамерки, които да се препоръчат след случайно предозиране. В случай на предозиране, следва да се приложи симптоматично лечение. Едновременно приложение на активен въглен с доза 400 mg перорален или интравенозен моксифлоксацин редуцира системната наличност на лекарството с повече от съответно 80% или 20%. Използването на активен въглен в началото на абсорбцията може да бъде полезно за предотвратяване на прекомерно повишаване на системната експозиция на моксифлоксацин в случаи на перорално предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хинолонови антибактериални средства, флуорохинолони.
АТС код: J01MA14

Механизъм на действие

Моксифлоксацин притежава активност *in vitro* срещу голям брой Грам-положителни отрицателни патогени.

Бактерицидното действие на моксифлоксацин е резултат от инхибиране на двете топоизомеразы тип II (ДНК гираза и топоизомеразата IV), необходими за бактериална транскрипция и репарация. Изглежда, че C8-метокси групата допринася за повишената активност и по-ниския 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 ефлуекс, свързано с *porA* или *rtmA* 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 следни



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 са се възстановили в нормалните стойности до две седмици.

Механизъм на резистентност

Механизмите на резистентност, които инактивират пеницилини, цефалоспорины, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини не взаимодействат с антибактериалната активност на моксифлоксацин. Други механизми на резистентност, като защитни бариери (обща при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмите на излизане могат да повлияят чувствителността към моксифлоксацин.

In vitro резистентност към моксифлоксацин се развива постепенно чрез точкови мутации в двете тип II топоизомеразы, 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 топоизомеразы 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

EUCAST клинични MIC и дисково-дифузионни граници за моксифлоксацин (01.01.2012).

Микроорганизъм	Чувствителен	Резистентен
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,5 mg/l ≥24 mm	>1 mg/l <21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,5 mg/l ≥22 mm	>0,5 mg/l <22 mm
<i>Streptococcus</i> Groups A, B, C, G	≤0,5 mg/l ≥18 mm	>1 mg/l <15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤0,5 mg/l ≥25 mm	>0,5 mg/l <25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤0,5 mg/l ≥23 mm	>0,5 mg/l <23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5 mg/l ≥20 mm	>1 mg/l <17 mm
Видово несвързани гранични стойности*	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

*Гранични стойности, несвързани с определен вид (Non-species related breakpoints), са определени предимно въз основа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни и са независими от минималните инхибиращи концентрации при отделните микроорганизми. Те се използват само при видове, за които не са определени видово-специфични гранични стойности и не са предназначени за употреба при видове, при които критериите за интерпретация трябва да се определят.



Микробиологична чувствителност

Преобладаващата придобита резистентност може да варира географски и с времето за определени видове и е необходима местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост следва да се потърси съвет от специалист, когато преобладаващата местна резистентност поставя под въпрос използването на продукта поне при някои видове инфекции.

Обикновено чувствителни видове
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (метицилин-чувствителен) <i>Streptococcus agalactiae</i> (група В) <i>Streptococcus milleri</i> група* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (група А) <i>Streptococcus viridans</i> group (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>„Други“ микроорганизми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)



<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumonia</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * [†] <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Организми с наследена резистентност
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * Активността е задоволително демонстрирана при чувствителни щамове в клинични проучвания на одобрените клинични показания. [†] ESBI.-произвеждани щамове са обикновено резистентни към флуорохинолони [†] Честота на резистентност >50% в една или повече страни

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение моксифлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно. Абсолютната бионаличност възлиза на 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 перорална доза от 400 mg, максималните концентрации от 3.1 mg/l се постигат в рамките на 0.5-4 часа след приложението. Пиковите и най-ниските 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 протеини 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	Съотношение мляко/плазма
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 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}
Женска полова система*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴
* интравенозно приложение на еднократна доза от 400 mg		
¹ 10 часа след приложение		
² несвързана концентрация		
³ от 3 часа до 36 часа след дозата		
⁴ в края на инфузията		

Биотрансформация

Моксифлоксацин е подложен на биотрансформация фаза II и се екскретира чрез бъбреците и жлъчката/изпражненията като непроменено лекарство, както и под формата на компонент, съдържащ сяр (M1) и като глюкуронид (M2). M1 и M2 са единствените метаболити от значение при хората, като и двата са микробиологично неактивни.

В 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%.

Едновременно 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.

Бъбречно увреждане

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



бъбречната функция се намалява, концентрацията на метаболит M2 (глюкуронид) се повишава с фактор 2.5 (при креатининов клирънс $<30\text{ml/min/1.73m}^2$)

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

В конвенционални проучвания с многократно прилагане, моксифлоксацин показва хематологична токсичност и хепатотоксичност при гризачи и не-гризачи. При маймуни са наблюдавани токсични ефекти върху ЦНС. Тези ефекти се проявяват след прилагане на високи дози моксифлоксацин или след продължително лечение.

При кучета високите перорални дози ($>60\text{ mg/kg}$) водещи до плазмени концентрации $>20\text{ mg/l}$ са довели до промени в електроретинограмата и в изолирани случаи до атрофия на ретината.

Моксифлоксацин е генотоксичен в изследвания *in vitro* с използването на бактерии или клетки от бозайници. При изследвания *in vivo* не са установени данни за генотоксичност, независимо от факта, че са използвани много високи дози моксифлоксацин.

Моксифлоксацин не е бил карциногенен в IP (*initiation/promotion*) проучвания при плъхове.

In vitro, моксифлоксацин показва сърдечни електрофизиологични свойства, които могат да бъдат причина за удължаване на QT интервала, макар и при високи концентрации.

Токсикологични проучвания при кучета с перорална доза от 90 mg/kg , водещи до плазмени концентрации 16 mg/kg , са причинили удължаване на QT-интервала, но не и аритмия. Само след приложение на много високи кумулативни интравенозни дози, 50 пъти по-високи от дозата при хора ($>300\text{ mg/kg}$), водещи до плазмени концентрации от 200 mg/l (повече от 40-кратно увеличение на терапевтично ниво), са наблюдавани обратими, не-фатални камерни аритмии.

Репродуктивни проучвания, 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.), която е била свързана с тежка токсичност за майката. Има повишена честотата на абортите при маймуни и зайци при човешки терапевтични плазмени концентрации.

Известно е, че хинолоните, включително моксифлоксацин, причиняват увреждания на хрущяла на големите диартродиални 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 два до три пъти по-високи от максималната терапевтична доза.



Моксифлоксацин не притежава фототоксични и фотогенотоксични свойства, когато е изследван в обширна програма на *in vitro* и *in vivo* проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Повидон К-30
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката
Опадрай розово 03В34285:
Хипромелоза (Е 464)
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол
Червен железен оксид (Е 172)
Жълт железен оксид (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в блистери алуминий/алуминий. Предлага се в опаковки от 5, 7 и 10 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. „Пейо К. Яворов“ № 44, ет. I
София 1164
България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20150410

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

Дата на първо разрешаване: 02/12/2015

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2020

