

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20130207
Разрешение №	66318 15-08-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Моксистад 400 mg филмирани таблетки
Moxistad 400 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 436,80 mg моксифлоксацинов хидрохлорид (*moxifloxacin hydrochloride*), еквивалентен на 400 mg моксифлоксацин (*moxifloxacin*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 3,30 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розови, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с приблизителна дължина 17,6 mm и приблизителна ширина 6,9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Моксистад 400 mg филмирани таблетки са предназначени за лечение на бактериални инфекции при пациенти на 18-годишна възраст и по-възрастни, причинени от бактерии, чувствителни към моксифлоксацин (вижте точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Моксифлоксацин трябва да се използва само, когато употребата на други антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за първоначално лечение на такива инфекции се смята за неподходяща, или когато лечението на инфекцията с тях е било неуспешно:

- Остър бактериален синусит (адекватно диагностициран);
- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително хроничен бронхит;
- Придобита в обществото пневмония, с изключение на тежките форми;
- Леко до умерено изразена тазова възпалителна болест (напр. инфекции на горния генитален тракт при жени, включително салпингит и ендометрит), без наличие на свързан тубо-овариален или тазов абсцес.

При остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително хроничен бронхит, Моксистад трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за лечение на тези инфекции.

Не се препоръчва употребата на Моксистад 400 mg филмирани таблетки като монотерапия за лечение на лека до умерена тазова възпалителна болест, а трябва да се прилага в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин), поради повишена резистентност на *Neisseria gonorrhoeae* към моксифлоксацин, освен ако може да се изключи моксифлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae* (вж. точки 4.4 и 5.1).

Моксистад 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.

Моксистад 400 mg филмирани таблетки не трябва да се използват за инициране на лечение за всеки тип инфекция на кожата и кожните структури или при тежка форма на придобита в обществото пневмония. Трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка (възрастни)

Една филмирана таблетка 400 mg един път дневно.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти с леко до тежко увредена бъбречна функция или при пациенти на хронична диализа напр. хемодиализа и продължителна амбулаторно провеждана перитонеална диализа (вижте точка 5.2).

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

Други групи 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 подрастващи (под 18 годишна възраст). Ефикасността и безопасността на моксифлоксацин при деца и подрастващи не е установена (вижте точка 4.3).

Начин на приложение

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

Продължителност на приложението

Моксистад 400 mg филмирани таблетки трябва да се използват за лечение със следната продължителност:

- | | |
|--|----------|
| – Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително хроничен бронхит | 5-10 дни |
| – Придобита в обществото пневмония | 10 дни |
| – Остър бактериален синусит | 7 дни |
| – Лека до умерено изразена тазова възпалителна болест | 14 дни |
| – Усложнени инфекции на кожата и кожните структури (обща продължителност на допълнително лечение (интравенозно, последвано от перорален прием) | 7-21 дни |

Моксистад 400 mg филмирани таблетки са изследвани в клинични проучвания с



продължителност на лечението до 21 дни при усложнени инфекции на кожата и кожните структури.

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към моксифлоксацин, към друг хинолонов антибиотик или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Бременност и кърмене (вижте точка 4.6);
- Пациенти под 18-годишна възраст;
- Пациенти с анамнестични данни за възпаление на сухожилия/нарушение, свързано с лечение с хинолони.

В предклинични проучвания и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след приемане на моксифлоксацин, под формата на удължаване на QT интервала. От съображения за безопасност Моксистад 400 mg е противопоказан при пациенти с:

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

Моксифлоксацин не трябва да се използва заедно с други лекарства, които удължават QT интервала (вижте 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

Ползата от лечението с моксифлоксацин, особено при инфекции с ниска степен на тежест, трябва да бъде внимателно съобразена с информацията, съдържаща се в „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).

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.



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

Доказано е, че моксифлоксацин удължава QTc интервала на електрокардиограмата при някои пациенти. Анализът на ЕКГ данните, получени при клиничните проучвания показва, че удължаването на QTc интервал на моксифлоксацин е 6 msec, ± 26 msec, 1,4% в сравнение с изходното ниво. 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 QTc интервала.

Лечение, което води до намаляване на нивата на калия трябва да се използва внимателно при пациенти, приемащи моксифлоксацин.

Моксифлоксацин трябва да се използва внимателно при пациенти, предразположени към аритмии (особено жени и по-възрастни пациенти), като остра миокардна исхемия или удължаването на QT интервала може да доведе до повишен риск за камерни аритмии, включително „torsade de pointes” и сърдечен арест (вж. 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 за сърдечна аритмия по време на терапията с моксифлоксацин, лечението трябва да се спре и да се направи ЕКГ.

Свръхчувствителност / алергични реакции

Реакции на свръхчувствителност и алергични реакции са докладвани при флуорохинолони, включително моксифлоксацин след първото приложение.

Анафилактичните реакции могат да прогресират до животозастрашаващ шок, дори след първото приложение. В случаи клинични прояви на тежки реакции на свръхчувствителност, моксифлоксацин трябва незабавно да бъде прекратен и да започне подходящо лечение (лечение на шока).

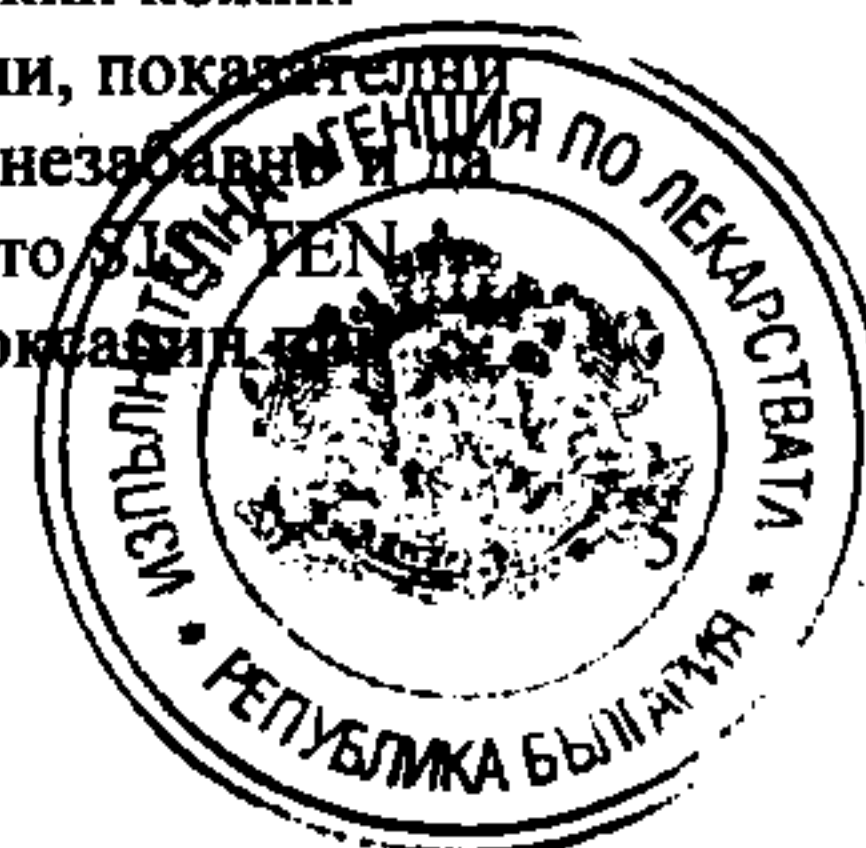
Тежки чернодробни нарушения

Случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещи до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност са докладвани с моксифлоксацин (вж. част 4.8). Пациентите трябва да се съветват да се свържат с техния лекуващ лекар преди да продължат лечението си, ако се появят белези и симптоми на фулминантен хепатит, като бързо развиваща се астения, придружена от жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия.

В случаите, когато се появят индикации за нарушена чернодробна функция, трябва да бъдат направени функционални чернодробни тестове/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), и 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 или AGEP или DRESS при употреба 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, които могат да предразполагат към гърчове или снижават прага на възбудимост. В случай на гърчове, лечението с моксифлоксацин трябва да бъде прекратено и да се вземат подходящи мерки.

Периферна невропатия

Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони. 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 (вижте 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 антибиотика, включително колит

Докладвано е за диария, свързана с антибиотика, както и за свързан с антибиотика колит (включително псевдомембранозен колит) и свързана с *Clostridium difficile* диария, във връзка с употреба на широкоспектърни антибиотици, включително моксифлоксацин, които може да варират по тежест от лека диария до фатален колит.

Следователно е важно да се има пред вид тази диагноза при пациенти с тежка диария, по време на или непосредствено след използване 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.

Лекарствата, подтискащи перисталтиката са противопоказани при пациенти с 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 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.

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 (вижте 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 и/или силна слънчева светлина по време на лечение с моксифлоксацин (вж. точка 4.8).

Пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит

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.

Пациенти с тазова възпалителна болест

При пациенти с усложнена тазова възпалителна болест (напр. свързана с тубо-овариален абсцес или абсцес на таза), при които е необходимо интравенозно лечение, лечението с Моксистад 400 mg филмирани таблетки не се препоръчва.

Тазова възпалителна болест може да се причини 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 не се постигне клинично подобрене след 3 дни лечение, лечението трябва отново 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.

Риск от аневризма и дисекция на аортата

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекция на аортата след прием на флуорохинолони, особено при по-възрастната популация. 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 при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекция на аортата или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи към аневризма и дисекция на аортата (напр. синдром на Marfan, васкуларен синдром на Ehlers-Danlos, артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, болест на Behcet, хипертония, известна атеросклероза). В случай на внезапна болка в корема, гърдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.

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 (Метицилин резистентни *Staphylococcus aureus*) инфекции

Моксифлоксацин не е показан за лечение на MRSA инфекции (метицилин резистентни *S. aureus*). В случай на предполагаема или установена инфекция, причинена от MRSA, трябва да започне лечение с подходящ антибиотик (вижте точка 5.1).

Диагностична

Както при всички хинолони, има съобщения за нарушения в нивата на кръвната захар, включващи, както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8), обикновено при диабетици, на които се прилага съпътстваща терапия с перорални хипогликемични средства (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет.

Педиатрична популация

Поради нежеланите реакции върху хрущяла при млади животни (вж. точка 5.3), използването на моксифлоксацин при деца и подрастващи < 18-годишна възраст е противопоказано (вж. точка 4.3).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт 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 torsades de pointes. Поради това е противопоказано едновременното прилагане на моксифлоксацин с някои от следните лекарства (вижте също точка 4.3):

- антиаритмични лекарства от клас IA (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмични лекарства от клас III (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- антипсихотици (например 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 (например бримкови диуретици и диуретици от тиазиден тип, лаксативи и клизми, високи дози кортикостероиди) или лекарства, свързани с клинично значима брадикардия.

Между приема на продукти, съдържащи бивалентни или тривалентни катиони (антиацидни продукти, съдържащи магнезий или алуминий; таблетки за 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, вижте точка 4.9).

След повторно дозиране при здрави доброволци, моксифлоксацин повишава C_{max} на лекарството с около 30% без да повлиява AUC или най-ниската му концентрация, достигната от лекарството при прилагане на следващата доза. Не са необходими предпазни мерки при използване на лекарството.



В проучвания, проведени при диабетици доброволци, едновременно 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 фармакодинамичните 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 инфекция 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 и антикоагуланта трябва да бъде съответно коригирана. При клинични изпитвания не са установени взаимодействия след едновременно 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.

Взаимодействие с храна

Не е установено клинично значимо взаимодействие при едновременния прием на моксифлоксацин и храна.

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 (вижте 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 (вижте 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 флуорохинолоните на хрущяла на носещите стави при незрели животни, кърменето е противопоказано по време на лечение с моксифлоксацин (вижте точка 4.3).

Фертилитет

Проучвания при животни не показват увреждане на фертилитета.

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 на способността на пациентите да шофират или да работят с машини поради реакции от страна на



ЦНС (например замайване, остра, преходна загуба на зрение, вижте точка 4.8) или остра и краткотрайна загуба на съзнание (синкоп, вижте 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

По-долу са представени нежелани лекарствени реакции от всички клинични изпитвания и пост-маркетингов опит с моксифлоксацин 400 mg (прилаган перорално и като последваща терапия), групирани по честота:

Освен гадене и диария, всички нежелани реакции са наблюдавани с честота под 3%.

Система Орган клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Много редки ($< 1/10000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Суперинфекции с резистентни бактерии или гъбички, например перорална и вагинална кандидоза				
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия Левкопения Неутропения Тромбоцитопения Тромбоцитемия Кръвна еозинофилия Удължено протромбиново време /повишен INR		Повишено ниво на протромбин / понижен INR агранулоцитоза	
Нарушения на имунната система		Алергична реакция (вижте точка 4.4)	Анафилаксия, включително много рядко животозастрашаващ шок (вижте точка 4.4) Алергичен оток / ангиоедем (включително оток на ларинкса, потенциално застрашаващ, вижте точка 4.4)		



Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперлипидемия	Хипергликемия хиперурикемия		
Нарушения на ендокринната система					Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Психични нарушения*		Тревожни реакции Психомоторна хиперактивност/ възбуда	Емоционална лабилност Депресия (в много редки случаи потенциално кулминираща в самонараняващо поведение, като суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство (вижте точка 4.4) Халюцинации	Деперсонализация Психични реакции (потенциално кулминиращи в самонараняващо поведение, като суицидни намерения /мисли или опити за самоубийство, вижте точка 4.4)	
Нарушения на нервната система*	Главоболие замайване	Пар- и дизестезия Нарушен вкус (включително в много редки случаи агеузия) Объркване и дезориентация Нарушения на съня (предимно безсъние) Тремор Световъртеж Сънливост	Хипоестезия Нарушено обоняние (включително аносмия) Абнормни сънища Нарушена координация (включително нарушена походка, особено поради замайване или световъртеж) Гърчове, включително grand mal конвулсии (вижте точка 4.4) Нарушен говор Амнезия Периферна невропатия и полиневропатия	Хиперестезия	



Нарушения на очите*		Визуални смущения, включително диплопия и замъглено зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вижте точка 4.4)		Краткотрай на загуба на зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вижте точка 4.4.и 4.7).	
Нарушения на ухото и лабиринта*			Шум в ушите Нарушение на слуха, включително глухота (обикновено обратима)		
Сърдечни нарушения	Удължаване на QT интервала при пациенти с хипокалиемия (вижте точки 4.3 и 4.4)	Удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4); Палпитации; Тахикардия; Предсърдно мъждене; стенокардия	Камерни тахиаритмии Синкоп (т.е. остро настъпила и краткотрайна загуба на съзнание)	Неопределени аритмии Torsades de Pointes (вижте точка 4.4) Сърдечен арест (вижте точка 4.4)	
Съдови нарушения		Вазодилатация	Хипертония хипотония	васкулит	
Респираторни гръдни и медиастинални нарушения		Задух (включително астматични състояния)			
Стомашно-чревни нарушения	Гадене повръщане стомашно-чревна болка диария	Намалени апетит и прием на храна Запек Диспепсия Подуване на корема Гастрит Повишена амилаза	Дисфагия Стоматит Свързан с антибиотици колит (вкл. псевдомембранозен колит, в много редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения (вижте точка 4.4)		
Хепатобиллярни нарушения	Повишени трансаминази	Чернодробно увреждане (включително повишена LDH); Повишен билирубин повишена гама глутамил	Жълтеница Хепатит (предимно холестатичен)	Фулминантен хепатит потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност	



		трансферза повишение в кръвта на алкална фосфатаза		тъчност (включител но фатални случаи, вж. точка 4.4)	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия Миалгия	Тендинит (вижте точка 4.4) Мускулни кramпи Мускулни спазми Мускулна слабост	Разкъсване на сухожилие (вижте точка 4.4) Артрит Мускулна ригидност Обостряне симптома- тиката на миастения гравис (вижте точка 4.4)	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дехидратация	Бъбречно увреждане (включително повишени уреен азот в кръвта и креатинин) Бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.4)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Общо неразположение (предимно астения или умора) Болезнени състояния (включително болка в гърба, гърдите, таза и крайниците) изпотяване			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), Официална лекарствена реакция на



					фоточувствителност (вж. точка 4.4)
--	--	--	--	--	------------------------------------

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

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

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:

Изпълнителна 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

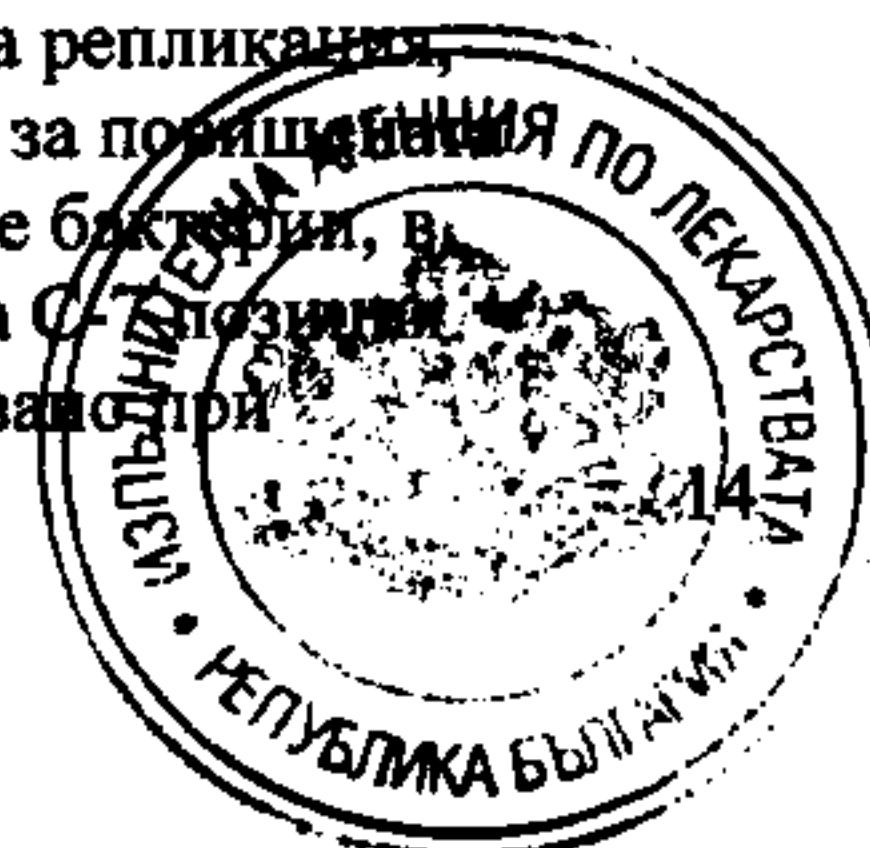
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хинолонови антибактериални средства, флуорохинолони
АТС код J01MA14

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 топоизомеразы ДНК гираза и топоизомераза IV, необходими за бактериалната репликация, транскрипция и възстановяване. 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 ефективно навлизане, свързано с *porA* или *rpmA* 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 перорално 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*, *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 (обща при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмите на излизане могат да повлияят чувствителността към моксифлоксацин.

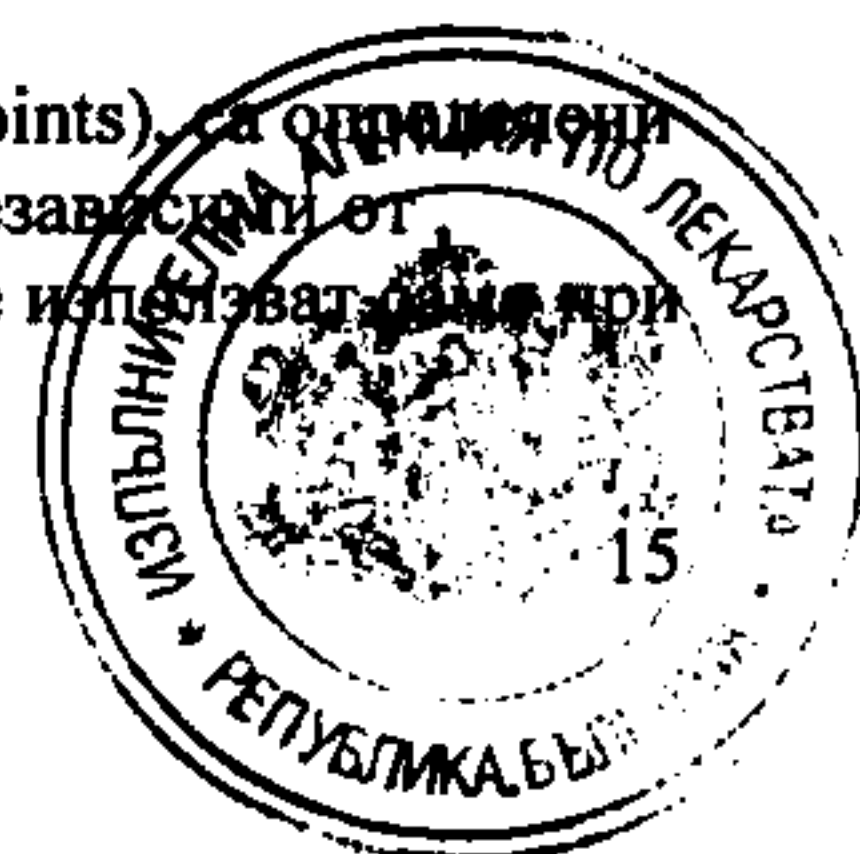
In vitro резистентност към моксифлоксацин се развива постепенно чрез точкови мутации в двете тип II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV. Моксифлоксацин е субстрат, който трудно преминава чрез механизмите за активно навлизане при Грам-положителните микроорганизми. Кръстосана резистентност е наблюдавана с други хинолони. 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

EUCAST клинични критични концентрации (MIC) за моксифлоксацин (01.01.2012):

Микроорганизъм	Чувствителен	Резистентен
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l > 24 mm	> 1,0 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l > 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus Groups A, B, C, G</i>	≤ 0,5 mg/l > 18 mm	> 1,0 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	> 1,0 mg/l
Гранични стойности, несвързани с определен вид (Non-species related breakpoints)*	≤ 0,5 mg/l	> 1,0 mg/l

* Гранични стойности, не-свързани с определен вид (Non-species related breakpoints), са определени предимно въз основа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни и са независими от минималните инхибиращи концентрации при отделните микроорганизми. Те се използват главно при



видове, за които не са представени специфични гранични стойности и не се използват при видове, където трябва да се определят критериите за интерпретация.

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.

Общо чувствителни видове
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (<i>meticilin-чувствителен</i>) <i>Streptococcus agalactiae</i> (група B) <i>Streptococcus milleri group</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> и <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (група A) <i>Streptococcus viridans</i> група (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
Анаеробни микроорганизми <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> *
Други микроорганизми <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 за които придобитата резистентност може да е проблем Аеробни Грам-позитивни микроорганизми <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> + (метицилин- резистентен)
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+



<i>Proteus mirabilis</i>
Анаеробни микроорганизми <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus spp.</i> *
Наследствено резистентни микроорганизми Аеробни Грам-негативни микроорганизми <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Активността е доказана успешно в чувствителни щамове в клинични проучвания с одобрени клинични показания. # ESBL-произвеждащи 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 представлява приблизително 91%.

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

Разпределение

Моксифлоксацин се разпределя бързо към екстраваскуларното пространство; след доза от 400 mg е установена AUC 35 mg.h/l. Наличният обем за разпределение в равновесна концентрация (Vss) 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 серумния албумин.

Следните пикови концентрации (геометрична стойност) са установени след перорално 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 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 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 сяр (M1) и като глюкуронид (M2). M1 и M2 са микробиологично неактивни метаболити, характерни за хората.

При клинични проучвания I фаза 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 окислителен метаболизъм.

Елиминиране

Моксифлоксацин се елиминира от плазмата с краен елиминационен полуживот приблизително 12 часа. Стойността на общият телесен клирънс след еднократна доза от 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. Бъбречният клирънс, възлизащ на 24 – 53 ml/min предполага частична 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 лекарството.

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). Тъй като бъбречната функция се намалява, концентрацията на метаболит M2 (глюкуронид) се повишава с фактор 2,5 (креатининов клирънс <30ml/min/1,73m²).

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните проучвания, проведени до сега при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child Pugh A, B), не е възможно да се определят дали има различия в сравнение



със здрави доброволци. Увредената чернодробна функция е свързана с по-продължителна експозиция с М1 в плазмата, докато експозицията с лекарството 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

Ефекти върху хемопоезичната 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.

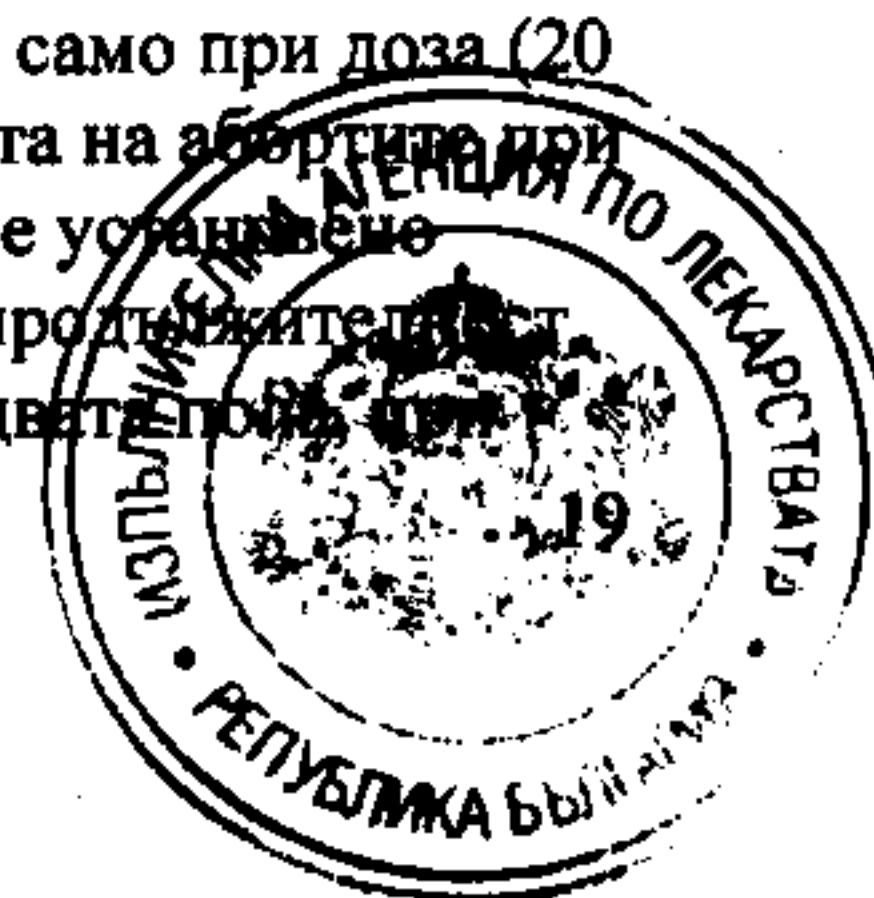
Моксифлоксацин, както и другите хинолони, е генотоксичен в *in vitro* тестове с използването на бактерии или клетки от бозайници. Понеже тези ефекти могат да се обяснят с взаимодействието с гиразата в бактериите и при по-високи концентрации - с взаимодействието с топоизомераза II в клетките на бозайници, 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.

Във високи концентрации, моксифлоксацин е инхибитор за бързата компонента на бавното възстановяване на калиевата помпа на сърцето и може да причини удължаване на QT -интервала. Токсикологичните 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 препоръчителна 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 плазмена концентрации ≥ 20 mg/l, причиняват промени в електрорегинограмата 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 честота 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.



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

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

Филмиращо покритие
Хипромелоза
Пропилен гликол
Титанов диоксид (E171)
Талк
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за защита от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери (PVC/PVDC/AL фолио)

Опаковки от 5, 7, 10, 25, 50 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20150204

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

Дата на първо разрешаване 17.06.2015

Дата на последно подновяване: 04.01.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2024

