КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ ПА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Молоксин 400 mg/250 ml инфузионен разтвор
Moloxin 400 mg/250 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инфузионния разтвор съдържа моксифлоксацинов хидрохлорид *(moxifloxacin hydrochloride)*, еквивалентен на 1,6 mg моксифлоксацин *(moxifloxacin)*.
Всяка бутилка с 250 ml инфузионен разтвор съдържа моксифлоксацинов хидрохлорид *(moxifloxacin hydrochloride),* еквивалентен на 400 mg моксифлоксацин *(moxifloxacin)*.

Помощни вещества с известено действие:
1 ml от инфузионния разтвор съдържа 0,14 mmol (3,2 mg) натрий.
250 ml от инфузионния разтвор съдържа 35,3 mmol (811,9 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Светло жълтеникаво – зелен прозрачен разтвор без наличие на частици.

pH: 5,5 – 6,5
Осмолалитет: 250 - 300 mosmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Молоксин е показан за лечение на:

- придобита в обществото пневмония (CAP)

- усложнени инфекции на кожата и кожните структури (cSSSI)

Моксифлоксацин трябва да се използва само когато се приеме за неудачна употребата на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за начално лечение на такива инфекции.

Следва да се вземат предвид официалните препоръки за правилното приложение на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Препоръчителната доза е 400 mg моксифлоксацин един път дневно чрез интравенозна инфузия.

Началното интравенозно лечение може да бъде последвано от перорално лечение е моксифлоксацин 400 mg таблетки, когато за това има клинични показания.

В клинични изпитвания, повечето пациенти преминават към перорално лечение в рамките на 4 дни (CAP), или 6 дни (cSSSI). Препоръчителната обща продължителност на интравенозното и перорално лечение е 7 - 14 дни за CAP и 7 - 21 дни за cSSSI.

Пациенти с бъбречно увреждане
Не е необходима корекция на дозировката при пациенти с леко до тежко увредена функция или при пациенти на хронична диализа, напр. хемодиализа и продължителна амбулаторна перитонеална диализа (вж. точка 5.2 за повече подробности).

Пациенти с чернодробно увреждане
Няма достатъчно данни за пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст и такива с ниско телесно тегло
Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст и такива с ниско телесно тегло.

Педиатрична популация

Моксифлоксацин е противопоказан при деца и юноши. Ефикасността и безопасността на моксифлоксацин при деца и юноши не е установена (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

За интравенозно приложение; непрекъсната инфузия в продължение на 60 минути (вж. също точка 4.4).

При медицински показания, инфузионният разтвор може да се приложи чрез Т-образна система едновременно със съвместими инфузионни разтвори (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към моксифлоксацин, други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).
- Пациенти под 18-годишпа възраст.
- Пациенти с анамнеза за заболяване/увреждане на сухожилията, свързано с лечение с хинолони.

И при двете, предклинични проучвания и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след експозиция на моксифлоксацин, изразяващи се в удължаване на QT интервала. По причини, свързани с лекарствената безопасност, моксифлоксацин е противопоказан при пациенти с:

- Вродено или документирано придобито състояние на удължен QT-интервал
- Електролитен дисбаланс, особено при 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 (вж. също точка 4.5).

Поради ограничени клинични данни, моксифлоксацин е противопоказан също при пациенти с увредена чернодробна функция (Child Pugh C) и при пациенти с повишени трансаминази > 5-кратно ULN.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки

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 съобразено е информацията, съдържаща се в точка Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

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. Степента на QT-удължаването може да нарасне с увеличаването на плазмените концентрации, дължащо се на бърза интравенозна инфузия. Ето защо продължителността на вливането не трябва да бъде по-малка от препоръчаните 60 минути и интравенозната доза от 400 mg един път дневно не трябва да се превишава. За повече информация вижте по-долу, а също и точки 4.3 и 4.5.

Лечението с моксифлоксацин трябва да бъде преустановено, ако признаците или симптомите могат да бъдат свързани със сърдечна аритмия, възникнала по време на лечението, със или без ЕКГ находки.

Моксифлоксацин трябва да се използва внимателно при пациенти, чието състояние предразполага към сърдечна аритмия **(**напр**.** остра миокардна исхемия), тъй като те могат да имат повишен риск от развитие на камерни аритмии (напр. torsade de pontes) и сърдечен арест. Вижте също точки 4.3 и 4.5.

Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат лекарства, способни да понижат нивата на калия. Вижте също точки 4.3 и 4.5.

Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат лекарства, свързани с клинично значима брадикардия. Вижте също точка 4.3.

Пациентите от женски пол и тези в старческа възраст могат да бъдат по-чувствителни към ефектите на лекарствени продукти, удължаващи QTc интервала, като моксифлоксацин, затова е необходимо при тях да се подхожда с особено внимание.

Свръхчувствителност/алергични реакции
Има съобщения за свръхчувствителност и алергични реакции след първото приложение на флуорохинолони, включително моксифлоксацин. Анафилактични реакции могат да прогресират до животозастрашаващ шок, дори след първото приложение. В тези случаи на

клинично проявени тежки реакции на свръхчувствителност приложението на моксифлоксацин следва да се прекрати и да се започне подходящо лечение (напр. лечение на шока).

Сърдечносъдови и мозъчно-съдови ефекти
Съобщава се за случаи на синдром на Kounis при пациенти, лекувани с Молоксин (вж. точка 4.8). Синдромът на Kounis се определя като вторични сърдечносъдови симптоми на алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, свързани с констрикция на коронарните артерии, потенциално водеща до миокарден инфаркт.

Тежки чернодробни нарушения
Има съобщения за случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до чернодробна недостатъчност (включително фатални случаи) при моксифлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат със своя лекар преди да продължат с лечението, ако се появят признаци и симптоми на фулминантен хепатит като бързо развиваща се астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия.

В случай 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 с предиспозиция към гърчове
Известно е, че хинолоните предизвикват припадъци. Употребата трябва да бъде с повишено внимание при пациенти с нарушения на ЦНС или при наличието на други рискови фактори, предразполагащи към гърчове или да намалят гърчовия праг. В случай на гърчове, лечението с моксифлоксацин трябва да се преустанови и да се предприемат 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
Случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, изразяващи се в парестезия, хипоестезия, дизестезия или слабост, са докладвани при пациенти, получавали хинолони и

флуорохинолони. Пациенти на лечение с моксифлоксацин трябва да информират техния лекар преди да продължат лечението, ако развият симптоми на невропатия като болка, парене, изтръпване, вкочаненост или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратими състояния (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
При употреба па широкоспектърни антибиотици, включително моксифлоксацин, има съобщения за свързана с антибиотици диария (AAD) и свързан с антибиотици колит (AAC), включително псевдомембранозен колит и свързана с Clostridium difficile диария, като тежестта може да варира от лека диария до фатален колит. Затова е важно да се има пред вид тази диагноза при пациенти, които развиват тежка диария, по време на или след прекратяване приема на моксифлоксацин. Ако се подозира или потвърди AAD или AAC, провежданото лечение с антибактериални средства, включително моксифлоксацин, следва да се преустанови и незабавно да се вземат необходимите мерки. Освен това следва да се предприемат подходящи мерки за контрол на инфекцията, за да се намали риска от предаването ѝ. Лекарствени продукти, потискащи перисталтиката, са противопоказани при пациенти с тежка диария.

Пациенти с миастения гравис
Моксифлоксацин следва да се използва внимателно при пациенти с миастения гравис, тъй като симптомите могат да се влошат.

Тендинит, 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 употреба 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).
Следователно 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.
При 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.

Пациенти с бъбречно увреждане
Пациенти в старческа възраст с бъбречно увреждане би следвало да използват моксифлоксацин внимателно, ако не могат да поддържат адекватен прием на течности, тъй като дехидратацията може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност.

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

Дисгликемия
Както при всички хинолони, нарушения в кръвната захар, включително и двете, хипогликемия и хипергликемия, са били докладвани (вж. точка 4.8), най-често при пациенти с диабет, получаващи съпътстващо лечение с перорално хипогликемично средство (напр. глибенкламид) или с инсулин. Докладвани са случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет, се препоръчва внимателно проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.8).

Превенция на реакции на фоточувствителност
Установено е, че хинолоните предизвикват реакции на фоточувствителност при пациенти. Проучвания обаче са показали, че при моксифлоксацин има по-нисък риск за индуциране на фоточувствителност. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват въздействието на UV лъчи, или 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 съществуващ глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит са предразположени към поява на хемолитични реакции при лечение с хинолони. Следователно при тези пациенти моксифлоксацин трябва да се използва внимателно.

Възпаление на периартериалната тъкан
Моксифлоксацин инфузионен разтвор е само за интравенозно приложение. Интраартериално приложение следва да се избягва, тъй като предклиничните проучвания показват развитие на възпаление на периартериалната тъкан след такова приложение.

Пациенти със специални усложнени инфекции на кожата и кожните структури
Клиничната ефикасност на 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 се препоръчва за лечение на MRSA инфекции. В случай на предполагаема или установена инфекция, причинена от MRSA, трябва да се започне лечение е 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 юноши < 18 годишна възраст е противопоказано (вж. точка 4.3)

Молоксин съдържа натрий
Това лекарство съдържа 812 mg натрий в 250 ml от разтвора, които са еквивалентни на 40,6% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

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 някой от следните лекарствени продукти (вж. също точка 4.3):

- антиаритмични лекарства клас IA (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмични лекарства клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотици (напр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд)
- трициклични антидепресанти
- някои 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, които приемат лекарства, които могат да понижат нивата на калий (напр. бримкови диуретици и тиазиден тип, лаксативи и клизми [високи дози], кортикостероиди, амфотерцин B) или лекарства, свързани с клинично значима брадикардия.

След многократно дозиране при здрави доброволци, моксифлоксацин повишава Cmax на дигоксин приблизително с 30% без да засяга AUC или най-ниските нива. Не са необходими предпазни мерки при едновременна употреба с дигоксин.

В проучвания при доброволци с диабет, едновременното приложение на перорален моксифлоксацин и глибенкламид води до приблизително 21% намаление на пиковата плазмена концентрация на глибенкламид. Едновременното приложение на глибенкламид и моксифлоксацин би могло 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 моксифлоксацин и глибенкламид.

Промени в INR
Има съобщения за голям брой случаи на повишаване на пероралната антикоагулантна активност при пациенти, приемащи антибактериални средства, особено флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и някои цефалоспорини. Инфекциозните и възпалителните заболявания, възрастта и общото състояние на пациента изглежда са рискови фактори. При тези обстоятелства е трудно да се определи дали инфекцията или терапията е причина за нарушено 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 показват, че не съществуват взаимодействия след едновременното приложение на моксифлоксацин с: ранитидин, пробенецид, 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 пред вид 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 проучвана. Проучванията при животни показват наличие на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради експерименталния риск от увреждане с флуорохинолони на носещите хрущяли при млади животни и обратими ставни увреждания, описани при деца, провеждали лечение с някои флуорохинолони, моксифлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вж. точка 4.3).

Кърмене
Няма налични данни при жени с лактация или кърмачки. Предклиничните данни показват, че малки количества моксифлоксацин се екскретират в млякото. Поради липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане с флуорохинолони на носещите хрущяли при млади животни, кърменето е противопоказано при 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 на 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 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, наблюдавани при клинични изпитвания и получени от пост-маркетингови доклади с моксифлоксацин 400 mg дневно, прилаган интравенозно или перорално (само интравенозно, секвенциална терапия [интравенозно/перорално] и перорално приложение), групирани по честота:

Освен гадене и диария, 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:

- Много чести (≥ 1/10)
- 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 (не може да се предвиди от наличните данни)

	Чести	**Нечести**	**Редки**	**Много редки**	**С неизвестна честота**
Инфекции и инфестации	Супер-инфекции с резистентни бактерии или гъбички, напр. перорална и вагинална кандидоза				
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия Левко-пения (и) Неутропения Тромбоци-топения Тромбоцит-емия Еозино-филия в кръвта, Удължено про-тромбиново време/ повишено INR		Повишено ниво на протромбин/ понижено INR Агранулоци-тоза Панцитопения	
Нарушение на имунната система		Алергична реакция (вж. точка 4.4)	Анафилаксия вкл. много рядко живото-застрашаващ шок (вж. точка 4.4) Алергичен оток/ ангиоедем (вкл. оток		

			на ларинкса, потенциално живото-застрашаващ, вж. точка 4.4)		
Наруше-ния на ендо-кринната система				Синдром на неадекватна секреция на анти-диуретичния хормон (SIADH)	
Нарушения на метабо-лизма и храненето.		Хипер-липидемия	Хипергликемия Хиперурикемия	Хипогликемия Хипо-гликемична кома (вж. точка 4.4)	
Психични нарушения*		Реакции на тревожност Психо-моторна хипер-активност/ възбуда	Емоционална лабилност Депресия (в много редки случаи потенциално кулминираща в самонара-няващо поведение, като суицидни намерения/ мисли или опити за самоубийство вж. точка 4.4) Халюцинации Делириум	Деперсона-лизация Психотичнпи реакции (потенциално кулминиращи в самонара-няващо поведение, като суицидни намерения /мисли или опити за самоубийство вж. точка 4.4)	
Нарушения на нервната система*	Главоболие Замайване	Пар- и дизестезия Нарушения на вкуса (вкл. в много редки случаи агеузия) Обърка-ност и дезориен-тация Нарушения на съня (предимно безсъние) Тремор Свето-въртеж Сънливост	Хипоестезия Нарушения на обонянието (вкл. аносмия) Абнормни сънища Нарушена координация (вкл. нарушена походка, особено поради замайване или световъртеж) Гърчове, вкл. grand mal припадъци (вж. точка 4.4) Нарушено внимание Нарушение на говора Амнезия 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	Преходна загуба на зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вж. точка 4.4 и 4.7) Увеит и двустранна остра транс-илюминация на ириса (вж. точка 4.4)	
Нарушения на ухото и лабиринта*			Шум в ушите 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) Палпитации Тахикардия Предсърдно мъждене Стенокардия	Камерни тахиаритмии Синкоп (т.е. остра и краткотрайна загуба на съзнание)	Неопределени аритмии Torsade de pointes (вж. точка 4.4) Сърдечен арест (вж. точка 4.4)	Синдром на Kounis
Съдови нарушения**		Вазо-дилатация	Хипертония Хипотония	Васкулит	
Респиратор-ни, гръдни и медиа-стинални нарушения		Задух (включи-телно астматични състояния)			
Гастро-интестинал-ни нарушения	Гадене Повръщане Стомашно-чревна и коремна болка Диария	Намален апетит и прием на храна Запек Диспепсия Флату-ленция Гастрит Повишена амилаза	Дисфагия Стоматит Свързан с антибиотици колит (вкл. псевдо-мембранозен колит, в много редки случаи свързан с живото-застрашаващи усложнения, вж. точка 4.4)		
Хепато-билиарни нарушения	Повишени транс-аминази	Черно-дробно увреждане (вкл. повишена LDH) Повишен билирубин Повишена гама-	Жълтеница Хепатит (предимно холестатичен)	Фулминантен хепатит, потенциално водещ до живото-застрашаваща черно-дробна недоста-тъчност (вкл.	

		глутамил трансфераза Повишаване на алкална фосфатаза в кръвта		фатални случаи, вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив Уртикария Суха кожа		Булозни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза (потенциално живото-застрашаваща, вж. точка 4.4)	Остра генера-лизирана екзантематозна пустулоза (AGEP), Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), фиксирана лекарствена ерупция, реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съедини-телната 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 симптома-тиката на миастения гравис (вж. точка 4.4)	Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дехидра-тация	Бъбречно увреждане (вкл. повишени BUN и креатинин) Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Реакции на мястото на инжекти-ране и инфузиране	Общо Неразпо-ложение (предимно астения или умора) Болезнени състояния (вкл. болка в гърба, гърдите, таза и крайниците) Изпотяване (Тромбо-) флебит на мястото на инфузиране	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).

Следните нежелани реакции са с по-висока честота в подгрупата пациенти, лекувани интравенозно, със или без последваща перорална терапия:

Чести:	Повишени стойности на гама-глутамил трансфераза.
Нечести:	Камерни тахиаритмии, хипотония, оток, свързан с антибиотици колит (вкл. псевдомембранозен колит, в много редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения, вж. точка 4.4), гърчове, вкл. grand mal припадъци (вж. точка 4.4), халюцинации, бъбречно увреждане (включително повишена урея и креатинин), бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Много рядко се съобщава за следните нежелани реакции след лечение е 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 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфични контрамерки, които да се препоръчат след случайно предозиране. В случай на предозиране, следва да се предприеме симптоматично лечение. Трябва да се мониторира ЕКГ, поради възможност от удължаване на QT интервала. Едновременно приложение на активен въглен с доза 400 mg перорален или интравенозен моксифлоксацин ще редуцира системната наличност на лекарството с повече от 80% или съответно 20%. Използването на активен въглен в началото на абсорбцията може да е 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 инхибира бактериалните топоизомерази тип II (ДНК гираза и топоизомераза IV), необходими за репликацията, транскрипцията и възстановяване на бактериалната ДНК

Фармакокинетична/фармакодинамична връзка
Флуорохинолоните демонстрират бактерицидност, зависеща от концентрацията. Фармакодинамични изследвания на флуорохинолони в животински модели на инфекция и в изпитвания при хора показват, че основната детерминанта за ефикасност е съотношението AUC24/MIC.

Механизъм на резистентност
Резистентност към флуорохинолони може да се развие чрез мутации на ДНК гираза и топоизомераза IV. Други механизми на резистентност могат да включват свръхекспресия на ефлукс помните, непроницаемост и протеин-медиирана протекция на ДНК гиразата. Трябва да се очаква кръстосана резистентност на моксифлоксацин с други флуорохинолони.

Активността на моксифлоксацин не се повлиява от механизмите на резистентност, които са специфични за антибактериалните средства от други класове.

Гранични стойности
EUCAST клинични MIC и диск-дифузия гранични стойности за моксифлоксацин. (01.01.2015):

Микроорганизъм	**Чувствителни**	**Резистентен**
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus Групи A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
M. catarrhalis	≤ 0.5 mg/l ≥ 23 mm	> 0.5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Видово несвързани гранични стойности*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Видово несвързаните гранични стойности са определени основно на базата на фармакокинетични/фармакодинамични данни и не зависят от MIC разпределението на определени видове. Те се използват само при видове, които нямат видово специфична граница и не се използват при видове, където критериите за интерпретиране предстои да бъдат определени.		

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

Обичайно чувствителни видове
Аеробни Грам-положителни микроорганизми *Staphylococcus aureus**+

Streptococcus agalactiae (Група B) *Streptococcus milleri* group* (*S. anginosus, S. constellatus u S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (Група A) *Streptococcus viridans* група (*S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)*
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Анаеробни микроорганизми *Prevotella* spp.
"Други" микроорганизми *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma pneumoniae**
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium**
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli**[#] *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae**[#] *Proteus mirabilis**
Анаеробни микроорганизми *Bacteroides fragilis**
Организми с наследена резистентност
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Pseudomonas aeruginosa*
* Активността е добре демонстрирана при клинични проучвания. [+]Метицилин резистентен *S. aureus* има голяма вероятност за резистентност към флуорохинолони. Съобщава се за степен на резистентност към моксифлоксацин > 50% при резистентен към метицилин *S. aureus*. [#]ESBL- продуциращи щамове са често резистентни към флуорохинолони.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност
След еднократна 400 mg интравенозна 1-ночасова инфузия, пикови плазмени концентрации приблизително 4,1 mg/l са били наблюдавани в края на инфузията, съответстващи на средно повишаване приблизително 26% в сравнение с повишаването след перорално приложение (3,1 mg/l). AUC стойността приблизително 39 mg h/l след интравенозно приложение е малко по-висока от наблюдаваната след перорално приложение (35 mg h/l), в съответствие с абсолютната бионаличност от приблизително 91%.

При пациентите не се налага коригиране на дозата поради възраст и пол при интравенозен моксифлоксацин.

Фармакокинетиката е линейна в диапазона 50 - 1 200 mg еднократна перорална доза, до 600 mg еднократна интравенозна доза и до 600 mg един път дневно за 10 дни.

Разпределение
Моксифлоксацин се разпределя бързо в екстраваскуларното пространство. Обемът на разпределение (Vss) в стационарно състояние е приблизително 2 l/kg. При *in vitro* и *ex vivo* опити е доказано, че свързването с протеини е приблизително 40-42%, независимо от концентрацията на лекарството. Моксифлоксацин се свързва главно със серумните албумини.

Максимални концентрации, съответно 5,4 mg/kg и 20,7 mg/I (средно геометрични), се достигат в бронхиалната мукоза и в епителната покривна течност 2,2 часа след перорално приложение. Съответната пикова концентрация в алвеоларните макрофаги възлиза на 56,7 mg/kg. Концентрации 1,75 mg/I са наблюдавани в течност от кожни везикули 10 часа след интравенозно приложение. В интерстициалната течност са установени несвързани профили концентрация време, подобни на тези в плазмата, с пикови концентрации на свободен моксифлоксацин 1,0 mg/1 (средно геометрични), достигнати приблизително 1,8 часа след интравенозно приложение

Биотрансформация
Моксифлоксацин е подложен на биотрансформация фаза II и се екскретира чрез бъбреците (около 40%) и жлъчката/фекалиите (около 60%) като непроменено лекарство, както и под формата на серно съединение (M1) и 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 1. с участието на цитохром P450 ензими. Няма данни за оксидативен метаболизъм.

Елиминиране

Моксифлоксацин се елиминира от плазмата със среден терминален полуживот приблизително 12 часа. Средният апарентен тотален телесен клирънс след доза 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. След 400 mg интравенозна инфузия възстановяването на непроменено лекарство от урината е приблизително 22% и от фекалиите приблизително 26%. Възстановяването на дозата (непроменено лекарство и метаболити) общо достига 98% след интравенозно приложение па лекарството. Бъбречният клирънс е около 24 — 53 ml/min, което предполага частична тубулна реабсорбция на лекарството от бъбреците. Едновременното приложение на моксифлоксацин с ранитидин или пробенецид не променя бъбречния клирънс на основното съединение.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните свойства на моксифлоксацин не са значимо различни при пациенти с бъбречно увреждане (включително креатининов клирънс > 20 ml/min/1,73 m^2). С понижаването на бъбречната функция, концентрациите на метаболита M2 (глюкуронид) се повишават с фактор 2,5 (при креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m^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 се свързва с по-висока експозиция на M1 в плазмата, докато експозицията на основното съединение е сравнима с експозицията при здрави доброволци. Няма достатъчно опит при клинична употреба на моксифлоксацин при пациенти с увредена чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При кучета високите перорални дози (≥ 60 mg/kg), водещи до плазмени концентрации > 20 mg/l, водят до промени в електроретинограмата и в изолирани случаи до атрофия на ретината.
След интравенозно приложение находките, показателни за системна токсичност са били по-силно изразени, когато моксифлоксацин с прилаган като болус инжекция (45 mg/kg), но не са наблюдавани когато моксифлоксацин (40 mg/kg) е прилаган под формата на бавна инфузия в продължение на 50 минути.

След интраартериална инжекция са наблюдавани възпалителни промени, обхващащи периартериалните меки тъкани, което показва, че интраартериалното приложение на моксифлоксацин трябва да се избягва.

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 карциногенен в 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.

След интравенозно приложение на моксифлоксацин на кучета (30 mg/kg инфузиран за 15, 30 или 60 минути) степента на удължаване на QT интервала е била в ясна зависимост от скоростта на инфузия, т.е. колкото по-кратката е инфузията, толкова по-изразено е удължаването на QT интервала. Не е установено удължаване на QT интервала, когато доза 30 mg/kg е инфузирана за 60 минути.

Репродуктивните проучвания, проведени с плъхове, зайци и маймуни показват преминаване на моксифлоксацин през плацентата. Проучванията при плъхове (перорално и интравенозно) и маймуни (перорално) не дават данни за тератогенност или увреждане на фертилитета след приложение на моксифлоксацин. Леко повишена честота на малформации на прешлени и ребра са наблюдавани при фетусите на зайци, но само при доза (20 mg/kg i.v.), което се свързва с тежка токсичност за майката. Има повишена честота на аборти при маймуни и зайци при терапевтични плазмени концентрации за хора.

Известно е, че хинолоните, включително моксифлоксацин, причиняват лезии върху хрущяла на големите стави при недостигнали полова зрелост животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев лактат, разтвор
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Следните инфузионни разтвори са несъвместими с моксифлоксацин инфузионен разтвор:

Натриев хлорид 100 mg/ml (10%) и 200 mg/ml (20%) разтвори
Натриев бикарбонат 42 mg/ml (4,2%) и 84 mg/ml (8,4%) разтвори

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

5 години

Трябва да се използва веднага след първо отваряне.

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

250 ml стъклена бутилка (безцветна, тип II), запечатана с хлоробутил/бутил гумена запушалка (етилен тетрафлуоретиленово покритие) и алуминиева капачка с пластмасово откъсващо се капаче.
Всяка бутилка съдържа 250 ml инфузионен разтвор. Налични са опаковки от 1, 5 или 10 бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли и да се унищожи в съответствие с местните изисквания.

Следните инфузии, се считат за съвместими с моксифлоксацин 400 mg/ 250 ml инфузионен разтвор и могат да се прилагат едновременно:

Вода за инжекции, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), натриев хлорид 1 mol/l (1 molar), глюкоза 50 mg/ml, 100 mg/ml, 400 mg/ml (5%/10%/40%), ксилитол 200 mg/ml (20%), разтвор на Ringer, натриев лактат, разтвор (разтвор на Hartmann, Ringer Лактат разтвор).

Моксифлоксацин инфузионен разтвор не трябва да се влива едновременно с други лекарствени продукти.

Да не се използва, ако има видими частици или ако разтворът е мътен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20160104

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

Дата па първо разрешаване: 30.03.2016
Дата на последно подновяване: 31.10.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12 Юни 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителната агенция по лекарствата http://www.bda.bg.