

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1 ИМЕ НА ЛЕКОТ

MOXIRAL[®]/МОКСИРАЛ 400 mg филм-обложени таблети

2 КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 400 mg моксифлоксацин, во форма на моксифлоксацин хидрохлорид.

Помошни супстанции со познат ефект: портокалова боја (E110).
За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3 ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Светлопортокалови, долгнавести, биконвексни, филм-обложени таблети, со делбена линија на едната страна. Линијата е наменета да го олесни кршењето на таблетата со цел полесно голтање, а не за да се подели таблетата на еднакви дози.

4 КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Моксирал е индициран за лекување на долунаведените бактериски инфекции кај пациенти на 18-годишна возраст и постари, предизвикани од бактерии осетливи на моксифлоксацин (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.1).

Моксифлоксацин треба да се употребува само кога се смета дека е несоодветна употребата на антибактериските лекови што вообичаено се препорачуваат за терапија на овие инфекции:

- акутен бактериски синуситис (адекватно дијагностициран);
- акутни егзацербации на хронична опструктивна белодробна болест, вклучувајќи и бронхитис (адекватно дијагностицирани).

За следните индикации, моксифлоксацин треба да се употребува само кога се смета дека е несоодветна употребата на антибактериските лекови што вообичаено се препорачуваат за иницијалната терапија на овие инфекции или кога таа терапија била неуспешна:

- вонболничка пневмонија, освен ако се работи за тешки случаи;
- лесна до умерена пелвична инфламаторна болест (т.е. инфекции на горните делови на гениталниот тракт кај жените, вклучувајќи салпингитис и ендометритис), без тубооваријален или пелвичен апсцес. При лесна до умерена пелвична



инфламаторна болест не се препорачува да се употребува Моксирал како монотерапија, туку во комбинација со друг соодветен антибактериски лек (на пр. некој цефалоспорин), поради зголемената резистенција на *Neisseria gonorrhoeae* на моксифлоксацин, освен во случаите во кои како причинител на инфекцијата може да се исклучи *Neisseria gonorrhoeae* резистентна на моксифлоксацин (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Моксирал, исто така, може да се употреби за да се доврши лекувањето кај пациенти што покажале подобрување во текот на иницијална терапија со интравенски моксифлоксацин, за следните индикации:

- вонболничка пневмонија;
- компликувани инфекции на кожата и на кожните структури.

Моксирал не треба да се употребува за започнување на лекувањето на кој било вид инфекција на кожата или на кожните структури, ниту на тешка вонболничка пневмонија.

Треба да се земат предвид официјалните препораки за правилна употреба на антибактериски лекови.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање (возрасни)

Препорачаната доза е една филм-обложена таблета од 400 mg дневно.

Нарушување на функцијата на бубрезите/црниот дроб

Кај пациенти со лесно до тешко нарушување на бубрежната функција или кај пациенти на хронична дијализа, т.е. хемодијализа и континуирана амбулантна перитонеална дијализа не е потребно приспособување на дозата (за повеќе детали видете го делот 5.2).

Не постојат доволно податоци за употреба кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб (видете го делот 4.3).

Други популациски групи

Кај постари пациенти и кај пациенти со помала телесна тежина не е потребно приспособување на дозата.

Педијатриска популација

Употребата на моксифлоксацин е контраиндицирана кај деца и кај адолесценти (под 18-годишна возраст). Ефикасноста и безбедноста на моксифлоксацин кај деца и кај адолесценти не се утврдени (видете го делот 4.3).

Начин на примена

Филм-обложената таблета треба да се проголта цела со доволно количество течност. Може да се зема независно од земањето храна.

Траење на терапијата

Моксирал треба да се употребува во времетраење според наведеното:

- акутна егзацербација на хронична обструктивна белодробна болест, вклучувајќи бронхитис 5 – 10 дена



- вонболничка пневмонија 10 дена
- акутен бактериски синуситис 7 дена
- лесна до умерена пелвична инфламаторна болест 14 дена

Примената на таблети што содржат моксифлоксацин била испитувана во клинички студии во кои терапијата траела до 14 дена.

Секвенциска терапија (интравенска примена следена од орална примена)

Во клиничките студии во кои била применета секвенциска терапија најголем дел од пациентите биле префрлени од интравенска на орална терапија во рок од 4 дена (вонболничка пневмонија) или во рок од 6 дена (компликувани инфекции на кожата и на кожните структури). Препорачаното вкупно траење на интравенската и на оралната терапија е 7 – 14 дена за лекување вонболничка пневмонија и 7 – 21 ден за лекување компликувани инфекции на кожата и на кожните структури.

Препорачаната доза моксифлоксацин (400 mg еднаш дневно) и траењето на терапијата за соодветната индикација не треба да се пречекоруваат.

4.3. Контраиндикации

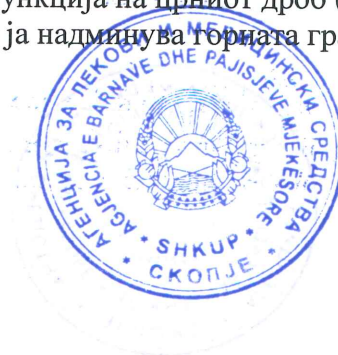
- Преосетливост на активната супстанција, на други кинолони или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Употреба во текот на бременоста и на доењето (видете го делот 4.6).
- Употреба кај пациенти на возраст под 18 години.
- Употреба кај пациенти коишто во анамнезата имаат болест или нарушување на тетивите поврзано со поранешно лекување со кинолони.

И во претклиничките испитувања и во испитувањата спроведени кај луѓе биле забележани промени во срцевата електрофизиологија (во форма на продолжување на QT-интервалот) по примена на моксифлоксацин. Затоа, од безбедносни причини, употребата на моксифлоксацин е контраиндицирана кај пациенти со:

- вродено или со стекнато (документирано) продолжување на QT-интервалот;
- нарушувања на електролитите, особено некorigирана хипокалиемија;
- клинички релевантна брадикардија;
- клинички релевантна срцева слабост со намалена истисна (ејекциона) фракција на левата комора;
- симптоматски аритмии во анамнезата.

Моксифлоксацин не треба да се употребува истовремено со други лекови што го продолжуваат QT-интервалот (видете го и делот 4.5).

Поради постоењето ограничени податоци, употребата на моксифлоксацин, исто така, е контраиндицирана кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб (Child Pugh C) и кај пациенти кај кои нивото на трансаминазите ја надминува горната граница на нормалните вредности за повеќе од 5 пати.



4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Употребата на моксифлоксацин треба да се избегнува кај пациентите што претходно имале сериозни несакани реакции при употреба на лекови што содржат кинолони или флуорокинолони (видете го делот 4.8). Лекувањето на овие пациенти со моксифлоксацин може да се иницира само во отсуство на алтернативни опции за лекување и по внимателна процена на соодносот ризик – бенефит (видете го делот 4.3).

Користа од терапијата со моксифлоксацин треба да се процени во согласност со информациите содржани во делот за предупредувања и мерки на претпазливост, особено кога се работи за инфекции со низок степен на тежина.

Продолжување на QTc-интервалот и клинички состојби потенцијално поврзани со продолжување на QTc-интервалот

Се покажало дека кај некои пациенти моксифлоксацин го продолжува QTc-интервалот на електрокардиограмот. Анализата на електрокардиограмите добиени во рамките на програмите на клиничките испитувања покажала продолжување на QTc-интервалот поврзано со употребата на моксифлоксацин, кое изнесувало 6 ± 26 ms, односно 1,4 % од базалните вредности.

Бидејќи кај жените постои тенденција да имаат подолг базален QTc-интервал во споредба со мажите, тие може да бидат почувствителни на ефектите на лековите кои го продолжуваат QTc-интервалот. Постарите пациенти, исто така, може да бидат поподложни на ефектите на лековите врз QTc-интервалот.

Лековите што може да го намалат нивото на калиум треба да се користат со претпазливост кај пациенти коишто примаат моксифлоксацин (видете ги и деловите 4.3 и 4.5).

Моксифлоксацин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со тековни проаритмични состојби (особено жени и постари пациенти), како, на пример, акутна исхемија на миокардот или пролонгирање на QT-интервалот, бидејќи тоа може да доведе до зголемен ризик од вентрикуларни аритмии (вклучувајќи *torsades de pointes*) и срцев застој (видете го и делот 4.3).

Продолжувањето на QT-интервалот може да биде поизразено со зголемување на концентрациите на лекот. Затоа, препорачаната доза на лекот не треба да се пречекорува.

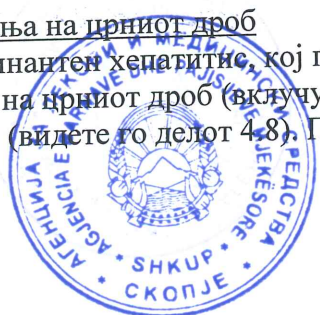
Ако за време на лекувањето со моксифлоксацин се појават знаци на срцева аритмија, треба да се прекине лекувањето и да се направи ЕКГ.

Хиперсензитивност/алергиски реакции

Хиперсензитивност и алергиски реакции се пријавени при примена на флуорокинолони, вклучувајќи го и моксифлоксацинот, по нивната прва употреба. Анафилактичките реакции може да напредуваат до шок опасен по живот, дури и по првата примена на некој од овие лекови. При случаи на клинички манифестации на тешки хиперсензитивни реакции треба да се прекине терапијата со моксифлоксацин и да се започне со соодветна терапија (на пример, терапија за шок).

Тешки нарушувања на црниот дроб

Случаи на фулминантен хепатитис, кој потенцијално може да доведе до инсуфициенција на црниот дроб (вклучувајќи и фатални случаи), биле пријавени со моксифлоксацин (видете го делот 4.8). Пациентите треба да се советуваат да се јават



кај нивниот доктор пред да продолжат со терапијата ако се појават знаци и симптоми на фулминантна хепатална болест, како што се брзо развивање на астенија поврзана со жолтица, темна урина, склоност кон крвавење или хепатална енцефалопатија. Во случаите во кои има индикации за нарушување на функцијата на црниот дроб треба да се спроведат тестови/испитувања за функцијата на црниот дроб.

Тешки кожни несакани реакции

Тешки кожни несакани реакции (англ. Severe cutaneous adverse reactions, SCAR's), вклучувајќи токсична епидермална некролиза (TEN), исто така, позната и како Лајлов синдром, Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) и реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), коишто може да бидат животозагрозувачки или фатални, се пријавени со употребата на моксифлоксацин (видете го делот 4.8). Кога на пациентот му се препишува лекот, тој треба да биде запознаен со знаците и со симптомите на тешките кожни реакции и треба да биде внимателно опсервиран. Доколку се појават знаци и симптоми што укажуваат на овие несакани реакции, веднаш треба да се прекине со употребата на моксифлоксацин и да се размисли за алтернативна терапија. Доколку при употребата на моксифлоксацин кај пациентот се појават сериозни несакани реакции како SJS, TEN, AGEP или DRESS, лекувањето со моксифлоксацин ќе треба да се прекине и пациентот веќе никогаш нема да смее да се лекува со овој лек.

Пациенти што имаат предиспозиции за напади (конвулзии)

Познато е дека кинолоните може да поттикнат појава на напади (конвулзии). Кај пациенти со нарушувања на ЦНС или со други фактори на ризик кои може да предизвикаат или да го намалат прагот за настанување конвулзии употребата на моксифлоксацин треба да биде со претпазливост. Во случај на напади, терапијата со моксифлоксацин треба да се прекине и да се применат соодветни мерки.

Долготрајни, онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции на лекот

Кај пациентите што примаат кинолони и флуорокинолони, независно од возраста и од постојните фактори на ризик, се забележани многу ретки случаи на пролонгирани (траат со месеци или со години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни несакани реакции коишто зафаќаат различни системи, понекогаш и повеќе органски системи (нарушувања на мускулно-скелетниот и на нервниот систем, психијатриски нарушувања, нарушувања на сетилните органи). Лекувањето со моксифлоксацин треба да се прекине веднаш кога ќе се забележи првиот знак или симптом на сериозна несакана реакција и пациентите треба да се упатат на консултација кај својот доктор.

Периферна невропатија

Кај пациенти што примале кинолони и флуорокинолони, вклучувајќи моксифлоксацин, биле пријавени случаи на сензорна или на сензомоторна полиневропатија со парестезии, хипоестезија, дизестезија или слабост. Пациентите што примаат моксифлоксацин треба да се советуваат да го информираат својот доктор пред да продолжат со терапијата ако им се појават симптоми на невропатија како болка, печење, пецкање, отрпнатост или слабост, за да се спречи развој на потенцијално иреверзибилна состојба (видете го делот 4.8).



Психијатриски реакции

Психијатриски реакции може да се појават дури и по првата примена на кинолоните, вклучувајќи го и моксифлоксацин. Многу ретко, случаи на депресија или психотични реакции напредувале до самоубиствени мисли и самоповредувачко однесување како обиди за самоубиство (видете го делот 4.8). Во случај кога пациентот развива вакви реакции, употребата на моксифлоксацин треба да се прекине и да се применат соодветни мерки. Се препорачува претпазливост ако моксифлоксацин треба да се користи кај психотични пациенти или кај пациенти со психијатриски болести во анамнезата.

Дијареја (вклучувајќи колитис) асоцирана со примена на антибиотик

Дијарејата асоцирана со примена на антибиотик (AAD) и колитисот асоциран со примена на антибиотик (AAC), вклучувајќи и псевдомембранозен колитис и дијареја асоцирана со *Clostridium difficile*, се пријавени во врска со употребата на антибиотици со широк спектар, вклучувајќи моксифлоксацин. Според тежината, тие може да варираат од лесна дијареја до фатален колитис. Затоа, кај пациенти што развиле сериозна дијареја за време на употребата или по употребата на моксифлоксацин важно е да се земе предвид оваа дијагноза. Ако постои сомневање или потврдени AAD или AAC, терапијата со антибиотици, вклучувајќи го и моксифлоксацин, треба да се прекине и веднаш треба да се започне со соодветни терапевтски мерки. Освен тоа, треба да се преземат соодветни мерки за контрола на инфекцијата, со цел да се намали ризикот од пренесување на инфекцијата. Кај пациенти коишто развиле сериозна дијареја контраиндирани се лекови што ја инхибираат перисталтиката.

Пациенти со мијастенија гравис

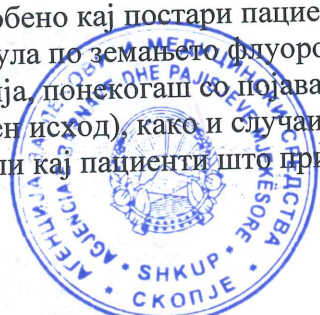
Моксифлоксацинот треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со мијастенија гравис бидејќи симптомите може да се влошат.

Тендинитис и руптура на тетивите

При примена на терапија со кинолони и со флуорокинолони, вклучувајќи го и моксифлоксацин, може да се појават воспаление и руптура на тетивите (особено на Ахиловата тетива), понекогаш билатерални, дури и во првите 48 часа по почетокот на терапијата, а биле пријавени и неколку месеци по завршувањето на терапијата. Ризикот од тендинитис и од руптура на тетивите е поголем кај постарите пациенти, кај пациентите со бубрежно нарушување, пациентите со трансплантација на органи или кај пациентите што истовремено примаат и кортикостероиди. Според ова, истовремената употреба на кортикостероиди треба да се избегнува. При првите знаци на појава на тендинитис (на пр. болан оток, воспаление), терапијата со моксифлоксацин треба да се прекине и треба да се размисли за друга терапија. Неопходно е соодветно да се третираат засегнатите екстремитети (на пр. со имобилизација). Кортикостероидите не треба да се употребуваат ако се појават симптоми на тендинопатија.

Аневризма на аорта и дисекција и регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули

Епидемиолошките студии покажале зголемен ризик од појава на аневризма на аортата и на дисекција, особено кај постари пациенти и од појава на регургитација на аортната и митралната валвула по земањето флуорокинолони. Пријавени се случаи на аневризма на аорта и дисекција, понекогаш со појава на руптура како компликација (вклучувајќи и случаи со фатален исход), како и случаи со појава на регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули кај пациенти што примаат флуорокинолони (видете го делот 4.8).



Според ова, флуорокинолоните може да се употребуваат само откако добро ќе се процени односот ризик – бенефит и откако ќе се размисли за другите терапевски опции кај пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за аневризма, или конгенитално заболување на срцевите валвули, или кај пациентите кај кои претходно биле дијагностицирани аневризма на аортата и/или дисекција на аортата, или заболување на срцевите валвули, или кај кои има други фактори на ризик или предиспонирачки состојби:

- за аневризма на аортата, за дисекција, и за регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули (на пр. Марфанов синдром, Елерс-Данлосов синдром, Тарнеров синдром, Бехчетова болест, хипертензија, ревматоиден артритис);
- за аневризма на аортата и дисекција (на пр. васкуларни нарушувања како Такајаши артеритис или артеритис на гигантските клетки, позната атеросклероза или Сјогренов синдром);
- за регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули (на пр. инфективен ендокардитис).

Ризикот од појава на аневризма на аорта и дисекција, како и нивна руптура, може да биде зголемен кај пациенти што се третирани истовремено со терапија со системски кортикостероиди.

Во случај на ненадејна болка во абдоменот, градите или во грбот, пациентите треба да се упатат во Службата за итна медицинска помош.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат итна медицинска помош во случај на акутна диспнеја, нова појава на палпитации или развој на едем на абдоменот или на долните екстремитети.

Пациенти со нарушување на бубрежната функција

Кај постарите пациенти со бубрежни нарушувања моксифлоксацин треба да се користи со претпазливост, ако тие не се во состојба да одржат адекватен внес на течност, бидејќи дехидрацијата може да го зголеми ризикот од бубрежна инсуфициенција.

Нарушувања на видот

Ако дојде до нарушување на видот или ако се почувствуваат какви било промени на очите, веднаш треба да се побара совет од офталмолог (видете ги деловите 4.7 и 4.8).

Дисгликемија

Како и со сите други флуорокинолони и при употребата на моксифлоксацин биле пријавени нарушувања на концентрацијата на гликозата во крвта, вклучувајќи и хипогликемија и хипергликемија (видете го делот 4.8). Кај пациентите третирани со моксифлоксацин дисгликемија се појавувала претежно кај постари пациенти што истовремено примаат терапија со орални хипогликемични лекови (на пример, сулфонилуреја) или со инсулин. Пријавени се случаи на хипогликемична кома. Кај пациентите со дијабетес се препорачува внимателно следење на нивото на гликозата во крвта.

Превенција на фотосензитивни реакции

Се покажало дека кинолоните може да предизвикаат реакции на фотосензитивност кај пациентите. Сепак, истражувањата покажале дека ризикот за предизвикување



фотосензитивност од примената на моксифлоксацин е помал.
И покрај тоа, пациентите треба да се советуваат да избегнуваат изложување на УВ-зраци или на екстензивна и/или силна сончева светлина во текот на терапијата со моксифлоксацин (видете го делот 4.8).

Пациенти со дефицит на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа

Пациенти со недостиг на гликоза-6-фосфат дехидрогеназа или со ова заболување во фамилијарната анамнеза се склони кон хемолитички реакции кога примаат терапија со кинолони затоа моксифлоксацин треба да се користи со претпазливост кај овие пациенти.

Пациенти со пелвична инфламаторна болест

За пациентите со компликувана пелвична инфламаторна болест (на пример, поврзана со тубооваријален или со пелвичен апсцес), при која интравенската терапија се смета за неопходна, лекување со Моксирал 400 mg филм-обложени таблети не се препорачува.

Пелвичната инфламаторна болест може да биде предизвикана од *Neisseria gonorrhoeae* резистентна на флуорокинолони затоа во таквите случаи моксифлоксацин треба емпириски да се дава со друг соодветен антибиотик (на пример, цефалоспорин), освен ако како причинител може да се исклучи *Neisseria gonorrhoeae* резистентна на моксифлоксацин. Ако не се постигне клиничко подобрување по 3 дена од терапијата, терапијата треба да се преиспита.

Пациенти со компликувани инфекции на кожата и на кожните структури

Не е утврдена клиничката ефикасност на интравенски применетиот моксифлоксацин во терапијата на инфекции при тешки изгореници, фасцилитис и при дијабетично стапало со остеомиелитис.

Интерферирање со биолошки тестови

Терапијата со моксифлоксацин може да интерферира со тест на култура на *Mycobacterium* spp. преку сузбивање на растот на микобактериите, што може да доведе до лажнонегативни резултати во примероци земени од пациенти кои истовремено примаат моксифлоксацин.

Пациенти со инфекција со *Staphylococcus aureus* резистентен на метицилин (MRSA)

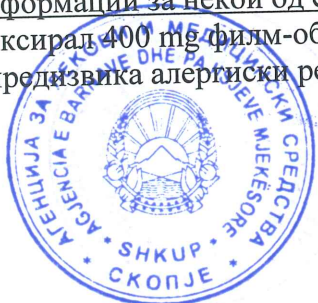
Моксифлоксацин не се препорачува за терапија на инфекции со *Staphylococcus aureus* резистентен на метицилин (MRSA). Во случај на сомневање или потврдена инфекција предизвикана од MRSA, треба да се примени терапија со соодветен антибактериски лек (видете го делот 5.1).

Педијатриска популација

Поради негативните ефекти врз 'рскавицата забележани кај младите животни (видете го делот 5.3), употребата на моксифлоксацин кај деца и кај адолесценти <18 години е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

Важни информации за некои од ексципиентите

Лекот Моксирал 400 mg филм-обложени таблети содржи портокалова боја (E110), која може да предизвика алергиски реакции.



Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на доза, т.е. би можело да се каже дека е без натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Интеракции со лекови

Можноста од адитивен ефект врз продолжување на QT-интервалот предизвикан од моксифлоксацинот и од други лекови што може да го продолжат QTc-интервалот не може да се исклучи. Тоа може да доведе до зголемен ризик од вентрикуларни аритмии, вклучувајќи *torsade de pointes*, затоа истовремената употреба на моксифлоксацин со кој било од следните лекови е контраиндицирана (видете го делот 4.3):

- антиаритмици од класата IA (на пр. кинидин, хидрокинидин, дизопирамид);
- антиаритмици од класата III (на пр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- антипсихотици (на пр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд);
- трициклически антидепресиви;
- некои антимикробни лекови (сакинавир, спарфлоксацин, интравенски еритромицин, пентамидин, антималярици, особено халофантрин);
- некои антихистаминици (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- други лекови (цисаприд, интравенски винкамин, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти што земаат лекови што може да го намалат нивото на калиум (на пример, диуретици што дејствуваат на Хенлеовата петелка и тијазидни диуретици, лаксативи и клизми – во големи дози, кортикостероиди, амфотерицин Б) или лекови што се поврзани со клинички значајна брадикардија.

Треба да се остави интервал од околу 6 часа помеѓу земањето лекови што содржат двовалентни или тривалентни катјони (на пример, антациди коишто содржат магнезиум или алуминиум, таблети диданозин, сукралфат и лекови што содржат железо или цинк) и земањето моксифлоксацин.

Истовремена употреба на орална доза од 400 mg моксифлоксацин со јаглен довела до изразено намалување на апсорпцијата на лекот и до намалување на неговата системска расположливост за повеќе од 80 % затоа истовремената употреба на овие два лека не се препорачува (освен во случаи на предозирање, видете го и делот 4.9).

По повторувано дозирање кај здрави доброволци, моксифлоксацин предизвикал зголемување на максималната плазматска концентрација (C_{max}) на дигоксин за приближно 30 %, додека површината под кривата (AUC) и најниските вредности не се промениле. Не е потребно предупредување при употреба со дигоксин.

Во студии спроведени на доброволци што имале дијабетес, истовремена употреба на орален моксифлоксацин со глибенкламид резултирала со намалување на максималната плазматска концентрација на глибенкламид за околу 21 %. Комбинацијата на глибенкламид и моксифлоксацин теоретски би можела да резултира со блага и минлива хипергликемија. Сепак, забележаните фармакокинетски промени не резултирале со промени на фармакодинамичките параметри (гликоза во крвта, инсулин). Оттука, не е забележана клинички релевантна интеракција меѓу моксифлоксацин и глибенкламид.



Промени во INR (International Normalized Ratio)

Пријавени се голем број случаи коишто покажале зголемување на ефектите на оралната антикоагулантна терапија кај пациенти што примале антибактериски лекови, особено флуорокинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и некои цефалоспорини. Се чини дека фактори на ризик се: присутните инфективни и воспалителни состојби, возраста и општата состојба на пациентот. Во такви услови тешко е да се процени дали инфекцијата или терапијата довела до нарушување на INR. Мерка на претпазливост е почесто следење на INR. Ако е неопходно, дозата на оралниот антикоагулант треба да се приспособи соодветно.

Клиничките студии не покажале интеракции по истовремена употреба на моксифлоксацин со ранитидин, пробенецид, орални контрацептиви, суплемементи со калциум, морфин применет парентерално, теофилин, циклоспорин или итраконазол.

Овие резултати биле потврдени во *ин витро* испитувања спроведени со хумани цитохром P450 ензими. Имајќи го предвид ова, малку е веројатна метаболичка интеракција преку цитохром P450 ензимите.

Интеракции со храна

Моксифлоксацин нема клинички значајна интеракција со храната, вклучувајќи ги и млечните производи.

4.6. Плодность, бременност и доење

Бременност

Бременост
Безбедноста на моксифлоксацин кај бремени жени не е проценета. Студиите спроведени на животни покажале репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Поради експерименталниот ризик од оштетување на 'рскавицата на носечките зглобови кај незрели животни од флуорокинолоните, како и реверзибилните оштетувања на зглобовите опишани кај деца што примале терапија со некои флуорокинолони, моксифлоксацин не смее да се користи кај бремени жени (видете го делот 4.3).

Доење

Доење
Нема податоци за влијанието на моксифлоксацин кај жени што дојат. Претклинички податоци укажуваат дека мали количини на моксифлоксацин се излачуваат во млекото. Во отсуство на податоци кај луѓе, а поради експерименталниот ризик од оштетување на 'рскавицата на носечките зглобови на незрели животни од флуорокинолоните, доењето е контраиндицирано за време на терапијата со моксифлоксацин (видете го делот 4.3).

Плоднoст

Плодност
Студиите спроведени на животни не укажуваат на нарушување на плодноста (видете го делот 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини



Не се спроведени студии за ефектите на моксифлоксацин врз способноста за возење и за ракување со машини. Меѓутоа, флуорокинолоните, вклучувајќи го и моксифлоксацинот, може да доведат до нарушување на способноста за возење или за ракување со машини поради можните реакции од ЦНС (на пример, зашеметеност, акутно, минливо губење на видот; видете го делот 4.8) или акутно и краткотрајно губење на свеста (синкопа, видете го делот 4.8). Пациентите треба да се посоветуваат да се уверат/проценат како реагираат на терапијата со моксифлоксацин пред да одлучат да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите реакции што се забележани во клинички испитувања и тие добиени од постмаркетиншки извештаи со моксифлоксацин (системска употреба) се наведени подолу, подредени според нивната честота.

Освен гадење и дијареја, сите други несакани реакции се појавувале со честота под 3 %.

Во рамките на секоја група на честота, несаканите дејства се наведени по редослед на намалување на сериозноста. Според честотата (фреквенцијата) несаканите реакции се дефинирани како:

- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
- многу ретки ($< 1/10\ 000$)
- со непозната честота (честотата на појавување не може да се процени од достапните податоци).

Органски систем	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Со непозната честота (честотата на појавување не може да се процени од достапните податоци)
Инфекции и инфестации	Суперинфекции предизвикани од резистентни бактерии или микотични инфекции, на пр. орална и вагинална кандидијаза				



Нарушувања на крвта и на лимфниот систем		Анемија Леукопенија(и) Неутропенија Тромбоцитопенија Тромбоцитемија Еозинофилија во крвта Продолжено протромбинско време/зголемена вредност на INR (International Normalized Ratio)		Зголемено ниво на протромбин/намалена вредност на INR (International Normalized Ratio) Агранулоцитоза Панцитопенија	
Нарушувања на имунолошкиот систем		Алергиска реакција (видете го делот 4.4)	Анафилакса, вклучувајќи многу ретки случаи на животозагрозувачки шок (видете го делот 4.4) Алергиски едем/ангиоедем (вклучувајќи потенцијално животозагрозувачки ларингеален едем, видете го делот 4.4)		
Нарушувања на ендокринолошкиот систем				Синдром на несоодветно излучување на антидиуретскиот хормон (SIADH)	
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната		Хиперлипидемија	Хипергликемија Хиперурикемија	Хипогликемија Хипогликемиска кома	
Психијатриски нарушувања*		Реакции на анксиозност Психомоторна хиперактивност/агитација	Емоционална нестабилност Депресија (во многу ретки случаи може да кулминира до самоповредувачко однесување, како на пр. идеи/мисли или обиди за	Деперсонализација Психотични реакции (може да кулминираат до самоповредувачко однесување, како на пр. идеи/мисли или обиди за самоубиство, видете го делот	



			самоубиство, видете го делот 4.4) Халуцинации Делириум	4.4)	
Нарушувања на нервниот систем*	Главоболка Зашеменост	Парестезија и дизестезија Нарушувања на осетот за вкус (вклучувајќи агеузија, во многу ретки случаи) Конфузија и дезориентација Нарушувања во спиенето (главно, несоница) Тремор Вертиго Сомноленција	Хипоестезија Нарушувања на осетот за мирис (вклучувајќи аносмија) Абнормални соништа Нарушена координација (вклучувајќи нарушување во одот, особено поради зашеменост или вертиго) Напади (конвулзии) вклучувајќи „grand mal“ конвулзии (видете го делот 4.4) Нарушување на вниманието Нарушување на говорот Амнезија Периферна невропатија и полиневропати ја	Хиперестезија	
Нарушувања на окото (видот)*		Нарушување на видот вклучувајќи диплопија и заматен вид (особено како дел од реакциите од ЦНС, видете го делот 4.4)	Фотофобија	Транзиторно губење на видот (особено како дел од реакциите од ЦНС, видете ги деловите 4.4 и 4.7) Увеитис и билатерална акутна трансилуминација на ирисот (видете го делот 4.4)	



Нарушувања на увото и на лабиринтот*			Тинитус Нарушување на слухот вклучувајќи глувост (обично реверзибилна)		
Нарушувања на срцето**	Продолжување на QT-интервалот кај пациенти со хипокалиемија (видете ги деловите 4.3 и 4.4)	Продолжување на QT-интервалот (видете го делот 4.4) Палпитации Тахикардија Атријална фибрилација Ангина пекторис	Вентрикуларни тахиаритмии Синкопа (т.е. акутно и краткотрајно губење на свеста)	Неспецифицирани аритмии <i>Torsade de Pointes</i> (видете го делот 4.4) Срцев застој (видете го делот 4.4)	
Нарушувања на крвните садови**		Вазодилатација	Хипертензија Хипотензија	Васкулитис	
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања		Диспнеја (вклучувајќи астматични состојби)			
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење/мачнина Повраќање Гастроинтестинални и абдоминални и болки Дијареја	Намалување на апетитот и на внесувањето храна Опстипација Диспепсија Надуеност Гастритис Зголемено ниво на амилазата	Дисфагија Стоматитис Колитис асоциран со примена на антибиотик (вклучувајќи псевдомембранозен колитис, во многу ретки случаи со животозагрозувачки компликации, видете го делот 4.4)		
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемено ниво на трансаминазите	Нарушување на црниот дроб (вклучувајќи зголемено ниво на лактат дехидрогеназата (LDH)) Зголемен билирубин Зголемена гама-глутамилтрансфераза Зголемување на алкалната фосфатаза во крвта	Жолтица Хепатитис (главно холестатски)	Фулминантен хепатитис, кој потенцијално може да доведе до животозагрозувачка инсуфициенција на црниот дроб (вклучувајќи смртни случаи, видете го делот 4.4)	



Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		Пруритус Исип Уртикарија Сува кожа		Булозни кожни реакции како што се Стивенс-Цонсонов синдром или токсична епидермална некролиза (потенцијално животозагрозувачки, видете го делот 4.4)	Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP) Реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) (видете го делот 4.4) Фиксна ерупција предизвикана од лекот Фотосензитивни реакции (видете го делот 4.4)
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво*		Атралгија Мијалгија	Тендинитис (видете го делот 4.4) Грчеви во мускулите Нагли мускулни контракции Мускулна слабост	Руптура на тетива (видете го делот 4.4) Артритис Мускулна ригидност Влошување на симптомите на мијастенија гравис (видете го делот 4.4)	Рабдомиолиза
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем		Дехидратација	Нарушување на бубрезите вклучувајќи зголемување на уреата и на креатининот Бубрежна инсуфициенција (видете го делот 4.4)		
Општи нарушувања и промени што се појавуваат на местото на апликација*		Општо чувство на слабост (главно астенија или замор) Болки (вклучувајќи болка во грбот, градите, карлицата и екстремитетите) Потење	Едем		



Имало многу ретки случаи на следните несакани дејства, пријавени по терапија со други флуорокинолони, кои би можеле да се појават и за време на терапија со моксифлоксацин: зголемен интракранијален притисок (вклучувајќи псевдотумор церебри), хипернатремија, хиперкалцемија, хемолитичка анемија.

*При употребата на кинолони и на флуорокинолони се пријавени многу ретки случаи на долготрајни (траат со месеци или со години) онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни реакции на лекот кои зафаќаат различни, понекогаш и повеќе, органски системи и сетилни органи (вклучувајќи тендинитис, руптура на тетиви, артралгија, болка во екстремитетите, нарушувања на одот, невропатии проследени со парестезија и невралгија, замор, психијатриски симптоми (вклучувајќи нарушувања на сонот, анксиозност, панични напади, депресија и суицидни идеи), нарушување на памтењето и на концентрацијата, нарушувања на слухот, видот и на мирисот), во некои случаи независно од постојните фактори на ризик (видете го делот 4.4).

**Пријавени се случаи на аневризма на аорта и дисекција, понекогаш со појава на руптура како компликација (вклучувајќи и случаи со фатален исход), како и случаи со појава на регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули кај пациенти што примаат флуорокинолони (видете го делот 4.4).

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата, на <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

При инцидентно предозирање не се препорачуваат специфични мерки. Во случај на предозирање треба да се спроведе симптоматска терапија. Треба да се следи ЕКГ поради можноста за појава на продолжување на QT-интервалот. Истовремена употреба на јаглен со орална доза од 400 mg моксифлоксацин ја намалува системската расположливост на лекот за повеќе од 80 %. Во случај на предозирање со земање на лекот орално, рана примена на јаглен во текот на апсорпцијата на лекот може да биде корисна за да се спречи прекумерната системска изложеност на моксифлоксацин.

5 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: Кинолонски антибактериски лекови, флуорокинолони.
Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТC): J01MA14

Механизам на дејство

Моксифлоксацин покажува *in vitro* активност против широк спектар на грам-позитивни и грам-негативни микроорганизми.



Бактерицидното дејство на моксифлоксацин произлегува од инхибицијата на двете тип II топоизомеразы (ДНК-гираза и топоизомераза IV) потребни за репликација, транскрипција и репарирање на бактериската ДНК. Се чини дека С8-метокси групата придонесува за зголемената активност и помалиот број на резистентни мутанти кај грам-позитивните бактерии во споредба со групата С8-Н. Присуството на големиот бициклоамински супституент на позицијата С-7 го спречува активниот ефлукс, асоциран со *norA* или *pmrA* гените присутни кај некои грам-позитивни бактерии.

Фармакодинамичките испитувања покажаа дека степенот на бактерицидна активност на моксифлоксацинот зависи од неговата концентрација. Утврдено е дека минималните бактерицидни концентрации (МБС) се во опсегот на минималните инхибиторни концентрации (МИС).

Ефект на цревната флора кај луѓето

По орална примена на моксифлоксацин кај доброволци се забележани следниве промени во цревната флора: намалување на *Escherichia coli*, *Bacillus* spp, *Enterococcus* spp. и *Klebsiella* spp., како и на анаеробите *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. и зголемување на *Bacteroides fragilis*. Овие промени се нормализирале во текот на две недели.

Механизам на резистенција

Механизмите на развивање резистенција кои доведуваат до инактивирање на пеницилините, цефалоспорините, аминогликозидите, макролидите и тетрациклините немаат влијание кај антибактериската активност на моксифлоксацин. Други механизми на создавање резистенција, како што се спречување на пермеабилноста (вообичаено за *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмите на ефлукс, може да влијаат на осетливоста на моксифлоксацин.

Резистентноста на моксифлоксацин забележана *ин витро* се стекнува преку постепен процес на мутации во одредени сегменти на двете тип II топоизомеразы, ДНК-гирата и топоизомеразата IV. Моксифлоксацин е лош супстрат за механизмот на активен ефлукс кај грам-позитивни организми.

Забележана е вкрстена резистентност со други флуорокинолони. Но, бидејќи моксифлоксацин ги инхибира и двете топоизомеразы, II и IV, со сличен ефект кај некои грам-позитивни бактерии, таквите бактерии може да бидат резистентни на други кинолони, но осетливи на моксифлоксацин.

Гранични вредности

Гранични вредности на клиничките минимални инхибиторни концентрации (МИС) и според дифузија на диск за моксифлоксацин според EUCAST (01.01.2012):

Организам	Осетлив	Резистентен
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 24 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 21 \text{ mm}$
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 22 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 22 \text{ mm}$
<i>Streptococcus</i> од групите А, В, С, G	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 18 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 15 \text{ mm}$



<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 25 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 25 \text{ mm}$
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 23 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 23 \text{ mm}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 20 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 17 \text{ mm}$
Гранични вредности што не се карактеристични за одреден вид микроорганизам*	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$

* Граничните вредности што не се карактеристични за одреден вид микроорганизам, главно, се определуваат врз база на фармакокинетички/фармакодинамички податоци и се независни од минималните инхибиторни концентрации (МИС) за одреден вид. Применливи се само за видови за кои нема гранични вредности карактеристични за видот и не треба да се употребуваат за видови кај кои сè уште не се определени критериуми за интерпретација на резултатите.

Микробиолошка осетливост

Преваленцијата на стекната резистентност за одделни видови може да варира, како географски така и со текот на времето, и затоа се пожелни локални информации за резистенцијата, особено кога се лекуваат сериозни инфекции. Кога локалната преваленција на резистентност е таква што можната корист од лекот барем за некои типови инфекции е сомнителна, по потреба треба да се побара совет од експерт.

Вообичаено осетливи видови
<u>Аеробни грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (осетлив на метицилин) <i>Streptococcus agalactiae</i> (група В) Припадници на групата <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> и <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (група А) Припадници на групата <i>Streptococcus viridans</i> (<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-негативни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <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>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> *



<i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Видови кај кои стекнатата резистенција може да претставува проблем
<u>Аеробни грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (резистентен на метицилин) ⁺
<u>Аеробни грам-негативни микроорганизми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</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 на кои резистентноста им е својствена
<u>Аеробни грам-негативни микроорганизми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Клиничките испитувања во одобрените индикации покажале задоволителна ефикасност кај осетливите соеви. # Соевите што произведуваат бета-лактамази со проширен спектар (ESBL; од англ. expanded spectrum beta-lactamases) се обично резистентни на флуорокинолони. + Стапка на резистентност > 50 % во една или повеќе земји.

5.2. Фармакокинетички својства

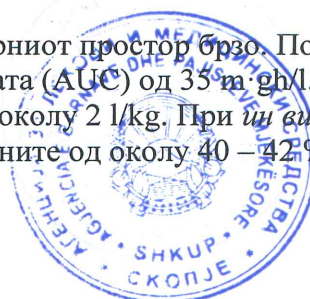
Апсорпција и биорасположливост

По орална примена моксифлоксацин се апсорбира брзо и речиси комплетно. Апсолутната биорасположливост изнесува околу 91 %.

Фармакокинетиката е линеарна по примена на еднократна доза од 50 до 800 mg и во текот на десетдневна примена до 600 mg еднаш дневно. По орална доза од 400 mg максимална концентрација од 3,1 mg/l се постигнува во рамките на 0,5 – 4 часа по примената. Максималната и најниската концентрација во крвната плазма во состојба на динамичка рамнотежа (400 mg еднаш дневно) изнесувале 3,2 и 0,6 mg/l, соодветно. Во состојба на динамичка рамнотежа изложеноста во текот на дозниот интервал е околу 30 % повисока отколку по првата доза.

Дистрибуција

Моксифлоксацин се дистрибуира во екстраваскуларниот простор брзо. По доза од 400 mg забележана е вредност на површината под кривата (AUC) од 35 m·gh/l. Волуменот на дистрибуција при состојба на рамнотежа (Vss) е околу 2 l/kg. При *ин vitro* и *екс vivo* експерименти се покажало врзување за протеините од околу 40 – 42%, независно



од концентрацијата на лекот. Моксифлоксацин, главно, се врзува за серумските албумини. По орална примена на еднакратна доза од 400 mg моксифлоксацин забележани се следните максимални концентрации (геометриска средна вредност):

Ткиво	Концентрација	Однос ткиво : крвна плазма
Крвна плазма	3,1 mg/l	—
Плунка	3,6 mg/l	0,75 – 1,3
Течност во воспален плускавец на кожата	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Бронхијална слузокожа	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Алвеоларни макрофаги	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Течен филм што го покрива епителот	20,7 mg/l	5 – 7
Максиларен синус	7,5 mg/kg	2,0
Етмоидален синус	8,2 mg/kg	2,1
Полипи во носот	9,1 mg/kg	2,6
Интерстицијална течност	1,0 ² mg/l	0,8 – 1,4 ^{2,3}
Женски генитален тракт*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* интравенска примена на еднакратна доза од 400 mg

¹ 10 часа по примената

² неврзана концентрација

³ од 3 до 36 часа по примањето на дозата

⁴ на крајот од инфузијата

Биотрансформација

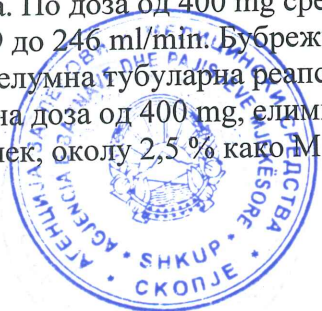
Моксифлоксацин е подложен на фаза II – биотрансформација и се елиминира преку бубрежните и жолчните (преку фецесот) патишта како непроменет лек, како и во форма на сулфо-соединение (M1) и глукуронид (M2). M1 и M2 се единствените релевантни метаболити кај луѓето и двата се микробиолошки неактивни.

Во клиничките студии во фаза I и во *ин витро* студиите не се забележани метаболични фармакокинетички интеракции со други лекови што подлежат на фаза I – биотрансформација со учество на цитохром P450 ензими. Нема индикации кои би укажувале на оксидативен метаболизам.

Елиминација

Моксифлоксацинот се елиминира од плазмата со среден терминален полуживот од околу 12 часа. По доза од 400 mg средниот привиден вкупен клиренс од телото се движи од 179 до 246 ml/min. Бубрежниот клиренс изнесува околу 24 – 53 ml/min, што укажува на делумна тубуларна реасорпција на лекот од бубрезите.

По примена на доза од 400 mg, елиминирањето преку урината (околу 19 % како непроменет лек, околу 2,5 % како M1, а околу 14 % како M2) и преку фецесот (околу



25 % како непроменет лек, околу 36 % како M1, а како M2 не е присутен) вкупно изнесува околу 96 %.

При истовремена употреба на моксифлоксацин со ранитидин или со пробенецид бубрежниот клиренс на појдовната супстанција не се променил.

Постари пациенти и пациенти со мала телесна тежина

Кај здрави доброволци со мала телесна тежина (како што се жените) и кај постари доброволци биле забележани повисоки плазматски концентрации.

Нарушена бубрежна функција

Фармакокинетичките карактеристики на моксифлоксацин не се разликуваат значително кај пациенти со оштетување на бубрежната функција (вклучувајќи пациенти со клиренс на креатинин $> 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Со ослабување на бубрежната функција, концентрацијата на метаболитот M2 (глукуронид) се зголемува за 2,5 пати (при креатинин клиренс $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Нарушена функција на црниот дроб

Врз основа на фармакокинетичките студии спроведени досега кај пациенти со инсуфициенција на црниот дроб (Child Pugh A, B), не може да се утврди дали постојат разлики во споредба со здрави доброволци. Нарушената функција на црниот дроб била поврзана со повисока изложеност на метаболитот M1 во плазмата, додека изложеноста на појдовната супстанција била слична со изложеноста кај здрави доброволци. Нема доволно искуство во клиничка употреба на моксифлоксацин кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Биле забележани ефекти врз хематопоезискиот систем (благо намалување на бројот на еритроцитите и на тромбоцитите) кај стаорци и кај мајмуни. Како и со другите кинолони, била забележана хепатотоксичност (покачени црnodробни ензими и вакуоларна дегенерација) кај стаорци, мајмуни и кај кучиња. Кај мајмуните имало и токсичност кон ЦНС (конвулзии). Овие ефекти биле забележани само по примање високи дози или по подолготрајна примена на моксифлоксацин.

Во тестови *ин витро* при кои биле користени бактерии или клетки на цицачи моксифлоксацин, како и другите кинолони, покажал генотоксичност. Бидејќи овие ефекти може да се објаснат со интеракција со бактериската гираза и – во повисоки концентрации – со интеракција со топоизомеразата II во клетките на цицачи, може да се постави прагот на концентрација за генотоксичност. Во тестови *ин vivo* не се најдени докази за генотоксичност и покрај фактот дека биле користени многу високи дози на моксифлоксацин. Оттука, може да се обезбеди задоволителна граница на безбедност при примена на тераписки дози кај луѓето. Во иницијациско-промоциска студија спроведена кај стаорци, моксифлоксацинот не покажал канцерогено дејство.

Многу од кинолоните се фотореактивни и може да предизвикаат фототоксични, фотомутагени и фотоканцерогени ефекти. Спротивно на тоа, при тестирање во опсежна програма на студии *ин витро* и *ин vivo* се докажало дека моксифлоксацин нема фототоксични и фотогенотоксични својства. Под истите услови други кинолони индуцирале ефекти.



При високи концентрации моксифлоксацин ја инхибира брзата компонента на одложената исправувачка струја на калиум во срцето, а со тоа може да предизвика продолжување на QT-интервалот. Токсиколошки студии спроведени на кучиња, со користење на орални дози $\geq 90 \text{ mg/kg}$ при што се постигнале плазматски концентрации $\geq 16 \text{ mg/l}$, предизвикале продолжување на QT-интервалот, но не и аритмии. Само по многу големи кумулативни интравенски дози, повеќе од 50 пати поголеми од човечките дози ($> 300 \text{ mg/kg}$), при што се постигнале плазматски концентрации $\geq 200 \text{ mg/l}$ (над 40 пати повеќе од терапевтското ниво), кај кучињата биле забележани реверзибилни, нефатални вентрикуларни аритмии.

Познато е дека кинолоните предизвикуваат лезии на 'рскавицата на големите зглобови кај незрели животни. Најниската орална доза моксифлоксацин која предизвикува зглобна токсичност кај млади кучиња била четирипати поголема од максималната препорачана терапевтска доза од 400 mg (за 50 kg телесна тежина) на основа на mg/kg , а плазматските концентрации биле два-трипати повисоки од оние при максималните терапевтски дози.

Тестовите за токсичност спроведени на стаорци и на мајмуни (повторувано дозирање до шест месеци) не покажале никакви индикации за окулотоксичен ризик. Кај кучиња високи орални дози ($\geq 60 \text{ mg/kg}$) што довеле до плазматски концентрации $\geq 20 \text{ mg/l}$ предизвикале промени во електроретинограмот и, во изолирани случаи, атрофија на мрежницата.

Репродуктивните студии изведени кај стаорци, зајаци и кај мајмуни покажуваат дека се случува плацентарен трансфер на моксифлоксацин. Студиите кај стаорци (орална и интравенска примена) и кај мајмуни (интравенска примена) не дале докази за тератогеност или за нарушување на плодноста по примена на моксифлоксацин. Малку зголемена инциденција на малформации на 'рбетниот столб и на ребрата е забележана кај фетусите на зајаци, но само при доза (20 mg/kg , интравенски) која е поврзана со тешка токсичност кај мајката. Имало зголемување на инциденцијата на абортуси кај мајмуни и кај зајаци при терапевтски плазматски концентрации за човекот. Кај стаорци биле забележани намалена фетална тежина, зголемено пренатално губење на плодот, благо зголемено времетраење на бременоста, како и зголемување на спонтаната активност на подмладокот (машки и женски), при примена на дози кои се 63 пати поголеми од максималната препорачана доза во mg/kg , со концентрација во плазмата во опсег на човечка терапевтска доза.



6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на помопни супстанции

Таблетно јадро:

- целулоза, микрокристална;
- делумно прежелатинизиран скроб;
- хидроксипропил целулоза, нискосупституирана;
- натриум лаурилсулфат;
- натриум стеарил фумарат.

Филм-обвивка:

Opadry II портокалов [поливинил алкохол, титаниум диоксид (E171), полиетилен гликол, талк, портокалова боја (E110)].

6.2. Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

Три (3) години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина. Лекот не бара посебни температурни услови за чување.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Филм-обложените таблети Моксирал се спакувани во блистер (OPA/ALU/PVC-ALU фолија). Секој блистер содржи 5 или 7 таблети.

Една кутија содржи 5 таблети (1 блистер со 5 таблети), 7 таблети (1 блистер со 7 таблети) или 10 таблети (2 блистера со по 5 таблети) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.



7 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски бр. 12,
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9 ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2025 г.

