



ПРЕДЛОГ ТЕКСТ
НА
**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

ELFONIS 400 mg/250 ml
moxifloxacin
Раствор за инфузија

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ELFONIS 400 mg/250 ml раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

250 ml раствор за инфузија содржат:
моксифлоксацин 400 mg
(во форма на моксифлоксацин хидрохлорид)

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инфузија.
Бистар раствор, со зеленкасто-жолта боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

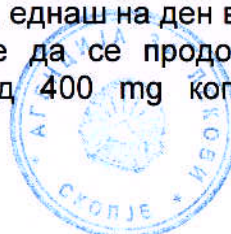
4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- Вонболнички стекната пневмонија
- Комплицирани инфекции на кожата и поткожното ткиво.

Моксифлоксацин треба да се употребува само во случаите кога ќе се процени дека не е можно да се употребат антибактериски лекови кои вообичаено се користат како иницијална терапија кај наведените инфекции.
Треба да се имаат во предвид и официјалните водичи за правилна употреба на антибиотици.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Лекот се употребува во форма на инфузија, еднаш на ден во доза од 400 mg. Иницијалната интравенска терапија може да се продолжи со перорална терапија со таблети моксифлоксацин од 400 mg кога е тоа клинички индицирано.



Elfonis 400 mg/250 ml

Раствор за инфузија

Во клиничките студии повеќето пациенти биле префрлени на перорална терапија во тек на 4 дена (вонболнички стекната пневмонија) или 6 дена (комплицирани инфекции на кожата и поткожното ткиво). Вкупното препорачано времетраење на интравенската и пероралната терапија изнесува 7-14 дена кај вонболнички стекнатата пневмонија и 7-21 ден во случаите на комплицирани инфекции на кожата и поткожното ткиво.

Нарушена функција на бубрезите/црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благи до умерни оштетувања на функцијата на бубрезите или кај пациенти на хронична дијализа, односно хемодијализа и континуирана амбулантна перитонеална дијализа (видете дел 5.2).

Нема доволно податоци за пациенти со оштетена функција на црниот дроб (видете дел 4.3).

Други специфични популации на пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти и кај пациентите со мала телесна маса.

Деца и адолесценти

Elfonis е контраиндициран кај деца и адолесценти. Ефикасноста и безбедноста при употребата на моксифлоксацин деца и адолесценти не се утврдени (видете дел 4.3).

Начин на употреба

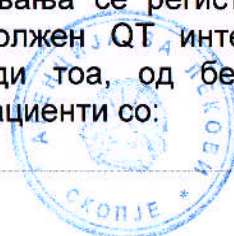
За интравенска употреба; константна инфузија во времетраење од најмалку 60 минути (видете и дел 4.4).

Доколку е медицински индицирано, растворот за инфузија може да се примени и преку Т-туба, заедно со компатибилни раствори за инфузија (видете дел 6.6).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на моксифлоксацин, други хинолони или на било која друга помошна супстанција која влегува во состав на лекот (видете дел 6.1).
- Бременост и лактација (видете дел 4.6).
- Пациенти на возраст до 18 години.
- Пациенти кои во анамнезата имаат заболување/нарушување во тетивите поврзано со терапија со хинолони.

Во претклиничките и клиничките испитувања се регистрирани промени во електрофизиологијата на срцето (продолжен QT интервал) во текот на лекувањето со моксифлоксацин. Поради тоа, од безбедносни причини, моксифлоксацин е контраиндициран кај пациенти со:



Elfonis 400 mg/250 ml

Раствор за инфузија

- конгенитално или документирано стекнато продолжување на QT интервалот,
- нараушувања во електролитите, посебно кај некорегирана хипокалиемија,
- клинички значајна брадикардија,
- клинички значајна инсуфициенција на срцето со намалена ејекциона фракција на левата комора,
- симптоматски аритмии во анамнезата.

Elfonis не смее да се користи истовремено со други лекови кои го продолжуваат QT интервалот (видете и дел 4.5).

Поради ограничените клинички податоци, моксифлоксацин е исто така контраиндициран кај пациенти со намалена функција на црниот дроб (Child Pugh C) и кај пациенти со вредности на трансаминазите кои се 5 пати поголеми од горната граница на референтните вредности.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Користа од лекувањето со моксифлоксацин особено за инфекции со низок степен на сериозност, треба да биде во согласност со информацијата содржана во делот на посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања.

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

Моксифлоксацин го продолжува QTc интервалот на ЕКГ кај некои пациенти. Обемот на продолжување на QT интервалот може да се зголеми со зголемување на плазматските концентрации поради брза интравенска инфузија. Заради тоа, времетраењето на инфузијата не треба да биде пократко од препорачаните 60 минути, а интравенската доза од 400 mg, еднаш дневно не смее да се надмине. За повеќе информации погледни подолу и видете во деловите 4.3 и 4.5.

Лекувањето со моксифлоксацин треба да се прекине, ако во текот на третманот се појават знаци или симптоми кои може да се поврзат со срцева аритмија, со или без ЕКГ наод.

Моксифлоксацин треба да се употребува внимателно кај пациенти со било каква состојба на предиспонираност кон срцеви аритмии (пр. акутна миокардна исхемија), затоа што тоа може да доведе до зголемен ризик за развој на вентрикуларни аритмии (вклучувајќи и *torsade de pointes*) и ненадеен прекин на срцевата работа (cardiac arrest). (Видете ги деловите 4.3 и 4.5). Моксифлоксацин треба да се употребува со внимателност кај пациенти кои земаат лекови кои што го намалуваат нивото на калиумот. Види ги и деловите 4.3 и 4.5.



Elfonis 400 mg/250 ml

Раствор за инфузија

Моксифлоксацин треба да се употребува со внимателност кај пациенти кои земаат лекови поврзани со клинички значајна брадикардија. Видете го и делот 4.3.

Жените и постарите пациенти може да бидат поосетливи на ефектот на лековите што го продолжуваат QT интервалот како моксифлоксацин и затоа кај нив е потребна посебна претпазливост.

Преосетливост / алергиски реакции

Забележани се реакции на преосетливост и алергиски реакции веќе по првата доза на моксифлоксацин. Анафилактичките реакции можат да прогредираат до состојба на шок опасен по живот дури и по првата администрација. Во вакви случаи лекувањето со моксифлоксацин треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветно лекување (на пример, анти шок терапија).

Тешки хепатални нарушувања

Забележани се случаи на фулминантен хепатитис кој може да доведе до хепатална инсуфициенција (вклучувајќи и смртни случаи) кај пациенти лекувани со моксифлоксацин (видете дел 4.8). Пациентите треба да се советуваат да го контактираат својот лекар пред да го продолжат третманот доколку се јават симптоми и знаци на фулминантна хепатална болест како астенија која брзо се развива придружена со жолтица, темна урина, тенденција за крварење или хепатална енцефалопатија.

Ако се појават знаци на нарушена функција на црниот дроб, потребно е да се направат лабораториски испитувања.

Тешки булозни кожни реакции

Пријавени се случаи на булозни кожни реакции, како Stevens-Johnson синдром или токсична епидермална некролиза, при употреба на моксифлоксацин (видете дел 4.8). Пациентите треба да се советуваат веднаш да го контактираат својот лекар пред да го продолжат третманот доколку се јават симптоми и знаци на кожни и/или мукозни реакции.

Пациенти со предиспозиција за конвулзии

Познато е дека хинолоните предиспонираат појава на конвулзии. Затоа, особено треба да се внимава кај пациенти со оштетувања на централниот нервен систем или со присуство на други ризик фактори, зашто тие може да предизвикаат напади или да го намалат прагот на нивната појава. Во случај на појава на конвулзии, терапијата со моксифлоксацин треба да се прекине и да се превземат соодветни мерки.

Периферна невропатија

Кај пациенти кои примаат хинолони, вклучително моксифлоксацин, пријавени се случаи на сензитивна и сензомоторна полиневропатија, што резултира со парестезија, хипоестезија, дизестезија или слабост. Пациентите на терапија со моксифлоксацин треба да се советуваат да го информираат својот доктор непосредно пред терапијата, ако се развијат симптоми на невропатија како болка, жарење, треперење, трнење или слабост (видете дел 4.8).



Психијатриски реакции

Може да се појават психијатриски реакции дури и после првата администрација на хинолони, вклучително и на моксифлоксацин. Во многу ретки случаи депресијата или психотичните реакции напреднале во самоубиствени мисли и са само-повредувачко однесување како обиди за самоубиство (види дел 4.8). Во случај пациентот да развие вакви реакции, моксифлоксацин треба да се прекине и да се спроведат соодветни мерки. Со претпазливост се препорачува употребата на моксифлоксацин кај психотични пациенти или кај пациенти со историја на психијатриски болести.

Дијареа-поврзана со употреба на антибиотик, вклучувајќи и колитис

Во текот на лекувањето со антибиотици со широк спектар, вклучувајќи го и моксифлоксацин, пријавени се случаи на дијареа-поврзана со употреба на антибиотик и колитис, вклучувајќи и псевдомембранозен колитис и *Clostridium difficile*-поврзана дијареа, која може да варира по сериозност од умерена дијареа до фатален колитис. Затоа е важно да се земе во предвид оваа дијагноза кај пациенти кои развиваат тешки проливи за време или по употребата на моксифлоксацин. Ако е суспектна или се потврди појавата на дијареа или колитис поврзани со употребата на антибиотикот, потребно е да се прекине терапијата со антибиотици, вклучувајќи го и моксифлоксацин, и веднаш да се започне со соодветни терапевтски мерки. Освен тоа, треба да се превземат соодветни мерки за контрола на инфекцијата, за да се намали ризикот за пренос на инфекцијата. Лекови што ја инхибираат перисталтиката се контраиндирани кај пациенти кои развиваат тешка дијареа.

Пациенти со миастенија гравис

Моксифлоксацин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со миастенија гравис, бидејќи симптомите може да се влошат.

Воспаление на тетиви, руптура на тетиви

За време на лекувањето со хинолони, вклучувајќи го и моксифлоксацин може да се појави воспаление или руптура на тетивите (особено на Ахиловата тетива), понекогаш билатерално, дури и 48 часа од почетокот на третманот, а биле пријавени случаи и до неколку месеци по прекинот на лекувањето. Ризикот од воспаление и руптура на тетивите е зголемен кај повозрасни пациенти и оние кои истовремено се лекуваат со кортикостероиди. Ако се појават болки или воспаление, лекувањето треба веднаш да се прекине и заболениот екстремитет треба да мирува и веднаш да се консултира доктор, со цел да се спроведе соодветна терапија (пр. имобилизација) на зафатената тетива (видете дел 4.3 и 4.8).

Пациенти со бубрежно нарушување

Постарите пациенти со ренални нарушувања треба внимателно да го користат моксифлоксацин, ако не можат да обезбедат земање на доволно течности, бидејќи дехидрацијата може да го зголеми ризикот од бубрежна инсуфициенција.

Нарушување на видот

Ако се појават пречки во видот или други оштетувања на очите, треба веднаш да се консултира офталмолог (видете дел 4.7 и 4.8).



Превенција од фотосензитивни реакции

Докажано е дека хинолоните предизвикуваат фототосензитивни реакции кај пациентите. Сепак испитувањата покажале дека моксифлоксацин има помал ризик да предизвика фотосензитивност. Во секој случај на пациентите им се советува да избегнуваат долготрајни изложувања на ултравиолетова или сончева светлина за време на третманот со моксифлоксацин.

Пациенти со дефицит на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа

Кај пациенти со фамилијарна историја, или актуелен дефицит на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа за време на лекување со хинолони може да се појават хемолитички реакции. Кај овие пациенти моксифлоксацин треба да се дава особено внимателно.

Пери-артериско воспаление на ткивото

Моксифлоксацин растворот за инфузија е само за интравенска употреба. Треба да се избегнува интра-артериско апликација на лекот, бидејќи претклиничките студии покажале пери-артериско воспаление на ткивото после дадената инфузија по ваков пат.

Пациенти со комплицирани инфекции на кожата и меките ткива

Клиничката ефикасност на моксифлоксацин во третман на тешки изгореници на кожата, фасцитис и воспаление на дијабетично стапало со остеомиелитис не е потврдена.

Пациенти на диета со контролиран внес на натриум

Една доза на лекот содржи 787 mg натриум (околу 34 mmol), што треба да се има во предвид кај пациенти на диета контролиран внес на натриум.

Интерференција со биолошки тестови

Терапијата со моксифлоксацин може да го попречи тестот со култура на *Mycobacterium spp.* преку супресија на растот на микобактеријата, предизвикувајќи лажно негативни резултати, во примероци земени од пациенти кои примаат моксифлоксацин.

Пациенти со MRSA инфекции

Моксифлоксацин не се препорачува за терапија на MRSA инфекции. Во случај на сомнителна или потврдена инфекција со MRSA, треба да се започне третман со соодветен антибиотик (видете дел 5.1).

Педијатриска популација

Поради негативниот ефект на моксифлоксацин на 'рскавицата кај млади животни (видете дел 5.3), употребата на моксифлоксацин е контраиндицирана кај деца и адолесценти под 18-годишна возраст (види дел 4.3).



4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Интеракции со други лекови

Не може да се исклучи адитивен ефект на продолжување на QT интервалот од моксифлоксацин и други лекови кои може да го продолжат QT интервалот. Ова може да доведе до зголемен ризик за вентрикуларна аритмија, особено *torsade de pointes*. Затоа истовремената администрација на моксифлоксацин со следниве лекови е контраиндицирана (видете дел 4.3):

- антиаритмици од класа IA (пр. хинидин, хидрокинидин, дизопирамид)
- антиаритмици од класа III (пр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотици (пр. фенотиазид, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд)
- трициклически антидепресиви
- некои антимикробни лекови (саквинавир, спарфлоксацин, еритромицин i.v., пентамидин, антималярични лекови, особено халофантрин)
- некои антихистаминици (терфенадин, астемизол, мизоластин)
- други лекови (цисаприд, винкамин i.v., бепридил и дифеманил).

Моксифлоксацин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои земаат лекови што можат да ги намалат вредностите на калиум (на пример, тиазиден тип на диуретици и диуретици на хенлиева петелка, лаксативи и клизма [во високи дози], кортикостероиди, амфотерицин Б) или лекови поврзани со клинички значајна брадикардија.

По повеќекратна употреба кај здрави доброволци, моксифлоксацин ги зголемува плазматските вредности на C_{max} на дигоксинот за приближно 30%, без да има влијание на вредностите на AUC или на нивото на базалните вредности. При истовремена употреба на дигоксин не се потребни посебни мерки на претпазливост.

Во испитувања кај доброволци со шеќерна болест при конкомитантна администрација на моксифлоксацин и глибенкламид, било забележано намалување на плазматските вредности на C_{max} на глибенкламидот за приближно 21 %. Комбинацијата на глибенкламид и моксифлоксацин теоретски би можела да доведе до умерена и транзитрна хипергликемија. Меѓутоа, следењето на фармакокинетските промени на глибенкламидот, не резултирале со промени во фармакодинамските параметри (вредностите на гликозата во крвта и инсулинот). На овој начин е потврдено дека не постои клинички значајна интеракција помеѓу моксифлоксацин и глибенкламид.

Промени во INR (International normalised ratio)

Во голем број случаи, потврдено е зголемување на ефектот на оралните антикоагуласи кај пациенти кои земале антибактериски лекови, особено флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и некои цефалоспорини. Инфективните и инфламаторните состојби, возраста и општата состојба на пациентот претставуваат ризик фактори. Поради тоа не може со сигурност да се потврди дали инфекцијата или третманот е причина

за нарушувањето на INR. Мерка на претпазливост е почеста контрола на INR, а доколку е потребно да се прилагоди и дозата на оралниот антикоагуланс.

Клиничките испитувања не покажале интеракции при истовремена употреба на моксифлоксацин со: ранитидин, пробенецид, орални контрацептиви, додатоци на калциум, парентерално администриран морфин, теофилин, циклоспорин или итраконазол.

Ова го потврдуваат спроведените *in vitro* студии со ензими на хуманиот цитохром P-450. Тоа значи дека моксифлоксацин не се метаболизира преку ензимите на цитохромот P-450.

Интеракции со храна

Моксифлоксацин нема клинички значајни интеракции со храната, вклучувајќи ги и млечни производи.

4.6 БРЕМЕНОСТ, ДОЕЊЕ И ФЕРТИЛИТЕТ

Бременост

Безбедноста на моксифлоксацин кај бремени жени не е испитувана. Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик кај луѓето. Поради експерименталноутврдениот ризик од оштетување на 'рскавицата на носечките зглобови на неразвиени животни од флуорохинолони и реверзибилни повреди на зглобовите опишани кај деца кои примаат флуорохинолони, моксифлоксацин не смее дека се употребува кај бремени жени (видете дел 4.3)..

Доење

Нема достапни податоци кај жени кои дојат. Претклиничките податоци покажуваат дека мали количини од моксифлоксацин се излучуваат во мајчиното млеко. Во отсуство на податоци кај хумана популација и поради експерименталниот ризик од оштетување на 'рскавицата на носечките зглобови на неразвиени животни од флуорохинолони, доењето е контраиндицирано за време на терапија со моксифлоксацин (видете дел 4.3).

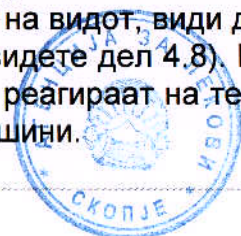
Фертилитет

Анималните студии не укажуваат на нарушување на фертилитетот (видете дел 5.3).

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени студии за ефектите на моксифлоксацин на способноста за возење или ракување со машини.

Флуорохинолоните вклучувајќи го и моксифлоксацин може да доведат до нарушување на способноста за возење или ракување со машини заради реакции на ЦНС (пр. вртоглавица, минливо губење на видот, види дел 4.8) или акутно и краткотрајно губење на свеста (синкопа, видете дел 4.8). Пациентите треба да се советуваат најпрвин да проценат како реагираат на терапијата со моксифлоксацин пред да возат или ракуваат со машини.



Elfonis 400 mg/250 ml

Раствор за инфузија

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства кои се забележани во клинички студии со моксифлоксацин од 400 mg дневно администриран интравенски или перорално според нивната фреквенција се наброени подолу:

Освен мачнина и повраќање сите други несакани дејства се забележуваат со фреквенција помала од 3%.

Во рамките на секоја група на фреквенција, несаканите дејства се презентирани по редослед на намалување на сериозноста. Фреквенциите 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 ($<1/10,000$)

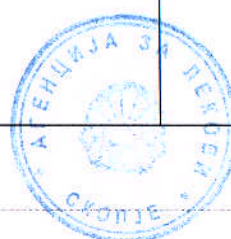
Органски системи	Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$)	Многу ретки ($<1/10,000$)
Инфекции и инфестации	Суперинфекции со резистентни бактерии или габи пр.орална или вагинална кандидијаза			
Нарушувања на крениот и лимфниот систем		Анемија, Леукопенија, Неутропенија, Тромбоцитопенија, Тромбоцитемија, Еозинофилија, Продолжено протромбинско време/зголемен INR		Зголемено ниво на протромбин / намалено INR Агранулоцитоза
Нарушувања на имунолошкиот систем		Алергиски реакции (видете дел 4.4)	Анафилаксия вклучувајќи многу ретко витално-загрозувачки шок (видете дел 4.4.), Алергиски едем / ангиоедем (вк. потенцијално витално-загрозувачки ларингеален едем, видете дел 4.4)	
Метаболни и нутритивни Нарушувања		Хиперлипидемија	Хипергликемија Хиперурикемија	

Elfonis 400 mg/250 ml
Раствор за инфузија

Психијатриски Нарушувања		Анксиозност, Психомоторна хипереактивност/ агитација	Емоционална лабилност, Депресија (во многу ретки случаи потенцијално да кулминира до само- повредувачко однесување како самоубиствени идеи/мисли или обиди за самоубиство, видете дел 4.4) Халуцинација	Деперсонализација, Психотични реакции (потенцијално да кулминира до само- повредувачко однесување како самоубиствени идеи/мисли или обиди за самоубиство, видете дел 4.4)
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, Замаеност	Парестезија Дизестезија Нарушување на вкусот (вклучувајќи агезија во многу ретки случаи) Конфузија и дезориентација Нарушување на спиенето (воглавно инсомнија) Тремор Вртоглавица Сомноленција	Хипоестезија, Нарушување на мирисот (вклучително аносмија), Абнормални сонови Нарушена координација (вклучително пореметен од, особено заради зашеметеност или вртоглавица), Напади вклучувајќи гранд мал конвулзии (видете дел 4.4) Нарушено внимание, Нарушување на говорот Амнезија Периферна невропатија и полиневропатија	Хиперестезија
Нарушувања на видот		Нарушување на видот (вклучувајќи диплопија и нејасно гледање (особено во насока на реакции на ЦНС, видете дел 4.4)		Транзиторно губење на видот (особено во насока на реакции на ЦНС, видете дел 4.4 и 4.7)
Нарушувања на ушото и лабиринтот			Тинитус Нарушување на слухот вклучително и глувост (обично реверзибилно)	
Срцеви нарушувања	Продолжување на QT кај пациенти со хипокалиемија (видете дел 4.3 и 4.4)	Продолжување на QT интервалот (видете дел 4.4), Палпитација Тахикардија Атријална фибрилација Ангина Пекторис	Вентрикуларна тахикардија Синкопа (акутно и краткотрајно губење на свест)	Неодредени аритмии Torsade de Pointes (видете дел 4.4) Ненадеен прекин на работата на срцето (cardiac arrest)
Васкуларни нарушувања		Вазодилатација	Хипертензија Хипотензија	

Elfonis 400 mg/250 ml
Раствор за инфузија

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеа (вклучувајќи астматични состојби)		
Гастроинтестинални нарушувања	Мачнина Повраќање Гастроинтестинални и абдоминални болки Дијареа	Намален апетит и земање на храна Опстипација Диспепсија Надуеност Гастритис Зголемени амилази	Дисфагија Стоматитис Антибиотски асоциран колитис (вк. Псевдомембранозен колитис, во многу ректи случаи со витално-загрозувачки компликации, видете дел 4.4)	
Хепато-билијарни нарушувања	Зголемување на трансаминазите	Хепатално нарушување (вк. зголемување на LDH) Зголемување на билирубинот Зголемување на gamma GT Зголемување на алкална фосфатаза	Жолтица Хепатитис (најчесто холестатски)	Фулминантен хепатитис кој може да доведе до витално-загрозувачка хепатална инсуфициенција (вклучувајќи и фатални случаи, видете дел 4.4)
Кожни и поткожно-ткивни нарушувања		Пруритис Исип Уртикарија Сува кожа		Булозни кожни реакции како Stevens-Johnson синдром или Токсична епидермална некролиза (потенцијално витално-загрозувачка, видете дел 4.4)
Мускулоскелетни и сврзоткивени нарушувања		Артралгија Мијалгија	Тендонитис (видете дел 4.4) Мускулни грчеви Мускулно кинење Мускулна слабост	Тетивна руптура (видете дел 4.4) Артритис Мускулна ригидност Егзацербација на симптоми на мијастенија гравис (видете дел 4.4)
Ренални и уринарни нарушувања		Дехидрација	Бубрежно нарушување (вклучително зголемување на уреа и креатинин во крв) Бубрежна инсуфициенција (видете дел 4.4)	
Општи нарушувања и состојби на местата на администрација	Реакции на местото на инфузија и инјекција	Слабост (воглавно астенија или замор), Болки (болка во грбот, градите, карлицата и екстремитетите) Потење Тромбофлебитис на местото на инфузија	Едем	



Следниве несакани дејства имаат поголема фреквенција во подгрупата на пациенти третирани со интравенозен раствор со или без последователна перорална терапија:

Чести: зголемена гама-глутамил-трансфераза

Помалку чести: вентрикуларна тахиаритмија, хипотензија, едем, антибиотски-асоциран колитис (вклучително псеудомембранозен колитис, во многу ретки случаи поврзан со витално-загрозувачки компликации, видете дел 4.4) напади, вклучително гранд мал конвулзии (видете дел 4.4), халуцинации, бубрежно нарушување (вклучително зголемување на уреа и креатинин во крвта) и бубрежна инсуфициенција (видете дел 4.4).

Пријавени се изолирани случаи на следниве несакани ефекти кои се јавиле при третман со други орални флуорохинолони, кои е возможно да се јават и за време на третман со моксифлоксацин: транзиторно губење на видот, хипернатриемија, хиперкалцемија, хемолитична анемија, рабдомиолиза, фотосензитивни реакции (видете дел 4.4).

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

При случајно предозирање на лекот не се препорачуваат посебни мерки. Во случај на предозирање, треба да се спроведе симптоматско лекување. Треба да се превземе мониторирање на ECG, поради можноста за продолжување на QT интервалот. Истовремената употреба на активен јаглен и перорална или интравенозна доза од 400 mg моксифлоксацин ја намалува системската биорасположливост на лекот во организмот за 80%, односно за 20%. Употребата на активен јаглен во раната фаза на апсорпција може да го спречи преголемото зголемување на системската експозиција кон моксифлоксацин во случаите на перорално предозирање.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: хинолони, флуорохинолонски антибиотик

АТС код: J01MA14

Механизам на дејство

Моксифлоксацин ги инхибира бактериските топоизомерази тип II (ДНК гираза и топомеразата IV) кои се потребни за бактериска ДНК репликација, транскрипција и репарација.

ФК/ФД

Флуорохинолоните ги уништуваат бактериите во зависност од концентрацијата. Фармакодинамските студии на флуорохинолоните кај



Elfonis 400 mg/250 ml

Раствор за инфузија

инфицирани модели на животни и испитувања кај хумана популација индицираат дека примарно детерминираната ефикасност е односот AUC_{24}/MIC .

Механизам на резистенција

Резистенцијата на флуорохинолоните може да се јави како последица на мутација на ДНК гираза и топоизомераза IV. Другите механизми вклучуваат прекумерна експресија на ефлукс пумпата, непермеабилност и протеин-посредувана заштита на ДНК гираза. Треба да се очекува вкрстена резистенција помеѓу моксифлоксацин и други флуорохинолони. Активноста на моксифлоксацин не е засегната од механизмите на резистенција што се специфични за антибактериските лекови од други класи.

Осетливост во *In vitro* услови

Према препораките на Европскиот комитет за тестирање на осетливост на антибиотици (EUCAST) граничните вредности на MIC и дифузните зони на дискот за моксифлоксацин се (01.01.2011):

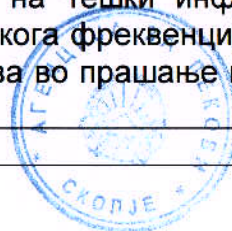
Микро-организам	Осетливи	Резистентни
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$ $\geq 24 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 21 \text{ mm}$
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$ $\geq 22 \text{ mm}$	$> 0.5 \text{ mg/l}$ $< 22 \text{ mm}$
<i>Streptococcus</i> Група A, B, C, G	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$ $\geq 18 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 15 \text{ mm}$
<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 независно од врстата на бактерија*	$\leq 0.5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$

* Овие гранични вредности се одредени главно на основа на фармакокинетски/фармакодинамски податоци и се независни од MIC дистрибуциите на специфични видови. Тие се наменети само за видови за кои не се одредени точки на промени за видот и не се користат за видови за кои интерпретативните критериуми остануваат да се одредат.

Микробиолошка осетливост

Преваленцијата на стекната резистентност може да варира зависно од географското подрачје и со време за одбраните видови се пожелни и локални информации, особено во случај на лекување на тешки инфекции. Ако е потребно, треба да се побара стручно мислење кога фреквенцијата на појава на резистентност е толку голема што се доведува во прашање корисноста на лекот кај некои видови инфекции.

Вообичаено осетливи видови



Elfonis 400 mg/250 ml

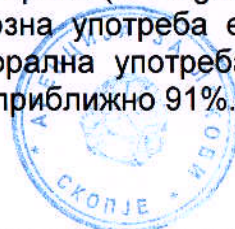
Раствор за инфузија

<u>Аеробни Грам позитивни микроорганизми</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> (Група Б) <i>Streptococcus milleri</i> group* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Група А) <i>Streptococcus viridans</i> group (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Аеробни Грам негативни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Други” микроорганизми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Видови за кои стекнатата резистентност може да биде проблем
<u>Аеробни Грам позитивни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Аеробни Грам негативни микроорганизми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Наследно резистентни микроорганизми
<u>Аеробни Грам негативни микроорганизми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Задоволувачка активност е покажана во клинички студии *Methicillin резистентен <i>S. aureus</i> има висока можност за резистенција на флуорохинолони. Стапката на резистентност од > 50% е забележана за метицилин резистентен <i>S. aureus</i> . # ESBL-продуцирачките видови се вообичаено исто резистентни на флуорохинолони.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција и биорасположивост

По еднократна интравенска доза од 400 mg моксифлоксацин со траење од 1 час, се постигнуваат највисоки плазматски концентрации од приближно 4.1 mg/l на крајот на инфузијата што одговара на средно зголемување од приближно 26%, во споредба со пероралната употреба (3.1 mg/ml). Вредноста на AUC од приближно 39 mg.h/l по интравенозна употреба е само малку поголема од вредностите забележани по перорална употреба (35 mg.h/l), согласно со апсолутната биорасположивост од приближно 91%.



Elfonis 400 mg/250 ml

Раствор за инфузија

Кај пациентите не е потребно прилагодување на интравенозната доза поради возраст или пол.

Фармакокинетиката е линеарна по примање на еднократна перорална доза од 50 до 1200 mg и до 600 mg кај еднократна интравенска доза, во тек на 10 дена.

Дистрибуција

Моксифлоксацин брзо се дистрибуира во екстраваскуларните простори. Волуменот на дистрибуција во стабилна состојба (V_{ss}) изнесува приближно 2 l/kg. Во *in vitro* и *ex vivo* тестирањата се покажало дека моксифлоксацинот се врзува за плазматските протеини приближно 40-42%, независно од концентрацијата на лекот. Моксифлоксацинот главно се врзува за серумскиот албумин.

Максималните концентрации од 5.4 mg/kg и 20.7 mg/l (геометриска средина) биле постигнати во бронхијалната мукоза, односно епителијалната течност, 2.2 часа после орална доза. Соодветната максимална концентрација во алвеоларните макрофаги изнесува до 56.7 mg/kg. Во течноста на кожниот плускавец забележани се концентрации од 1.75 mg/l 10 часа после интравенската администрација. Односот концентрација-време за слободната фракција на лекот во интерстицијалната течност е сличен со оној во плазмата, со највисоката концентрација на слободна фракција на лекот од 1.0 mg/l (геометриска средина) која се постигнува приближно 1.8 часа после интравенско дозирање.

Биотрансформација

Моксифлоксацинот подлежи на фаза II на биотрансформација и се излачува преку бубрезите (околу 40%), жолчката/изметот (околу 60%) како непромет, така и во форма на сулфометаболит (M1) и глукуронид (M2). M1 и M2 се единствени метаболити важни за човекот, но микробиолошки се неактивни.

Во испитувања од I фаза и во *in vitro* испитувањата не биле забележани метаболни фармакокинетски интеракции со други лекови што се биотрансформираат во I фаза со ензими на цитохромот P450. Не постојат индикации за оксидативен метаболизам.

Елиминација

Моксифлоксацинот се елиминира од плазмата со среден полуживот на елиминација од околу 12 часа. Со доза од 400 mg клиренсот изнесува од 179 до 246 ml/min. По интравенска инфузија на 400 mg, приближно 22% се елиминира како непроменетиот лек преку урината и приближно 26% преку изметот. Излачувањето на дозата (непроменет лек и метаболити) изнесува приближно 98% по интравенска администрација на лекот. Клиренсот преку бубрезите изнесува приближно 24 до 53 ml/min, што значи делумна тубуларна реапсорпција на лекот во бубрезите. При истовремена употреба на моксифлоксацин и ранитидин или пробенецид клиренсот преку бубрезите не се променил.



Ренални оштетувања

Фармакокинетиката на моксифлоксацин кај пациенти со оштетувања на бубрезите (клиренс на креатинин $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) значајно не се променила. Со намалување на функцијата на бубрезите, концентрацијата на метаболитот М2 (глукуронид) се зголемува за 2,5 пати (со клиренс на креатинин $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Хепатално оштетување

Споредба на фармакокинетиката на моксифлоксацин кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh A, B) и кај здрави доброволци, поради малите искуства со лекот, не е можна. Нарушената функција на црниот дроб се поврзува со високите концентрации на метаболитот М1 во плазмата, додека експозицијата на непроменетиот облик е слична со експозицијата кај здрави доброволци. Мали се искуствата во клиничка употреба на моксифлоксацин кај болни со нарушена функција на црниот дроб.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Во конвенционалните студии со повторувачки доза, моксифлоксацин покажал хематолошка и хепатална токсичност кај глодари и не-глодари. Кај мајмуни се забележани токсични ефекти врз ЦНС. Овие ефекти се појавиле после администрација на високи дози на моксифлоксацин или после продолжен третман.

Кај кучиња, високите орални дози ($\geq 60 \text{ mg/kg}$) што водат до плазма концентрации $\geq 20 \text{ mg/l}$ предизвикуваат промени во електроретинограмот и во изолирани случаи предизвикуваат атрофија на ретината.

После интравенска администрација наодите идикативни за системска токсичност биле најизразени кога моксифлоксацин се давал во болус инјекција (45 mg/kg), а не биле забележани кога моксифлоксацин (40 mg/kg) се давал во бавна инфузија повеќе од 50 минути.

После интра-артериска инјекција биле забележани воспалителни промени што го зафаќаат пери-артериското меко ткиво, што укажува дека интра-артериската администрација на моксифлоксацин треба да се избегнува.

Во *in vitro* испитувања со бактерии и со клетки на цицачи било забележано дека моксифлоксацин бил генотоксичен. Во *in vivo* испитувањата и покрај високите дози на моксифлоксацин не била забележана генотоксичност. Во првичните испитувања кај стаорци, моксифлоксацин не покажал карциногеност.

In vitro, моксифлоксацин покажал електрофизиолошки особини што може да предизвикаат продолжување на QT интервалот, иако во повисоки дози.

Кај кучиња што добивале интравенски дози (30 mg/kg во инфузија во траење од 15, 30 или 60 минути), забележано е дека степенот на QT продолжување зависи од должината на инфузијата, што значи, колку е пократка инфузијата, толку е поизразено продолжувањето на QT интервалот. Кај дози од 30 mg/kg во инфузија во траење од 60 минути или повеќе, не е забележано продолжување на QT интервалот.

Испитувањатата на фертилитетот кај стаорци, зајаци и мајмуни покажуваат дека моксифлоксацин преминува во плацентата. Студиите кај стаорци (перорално и интравенски) и мајмуни (перорално) не докажале тератогеност или нарушување на фертилитетот после орална администрација на моксифлоксацин. Забележано е незначајно зголемување на појавата на малформации на 'рбетот и ребрата кај фетуси на зајаци, но само со дози (20 mg/kg и.в.) поврзани со тешка токсичност кај мајката. Кај мајмуните и зајаци се зголемил бројот на абортуси кога терапевтските плазматски концентрации биле еднакви како кај луѓето.

Хинолоните, вклучувајќи го и моксифлоксацин, е познато дека предизвикуваат лезии на 'рскавицата на поголемите зглобови на уште неразвиените млади животни.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Натриум хлорид,
Натриум хидроксид
Хлороводородна киселина, концентрирана
Вода за инјекции.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Следниве раствори се сметаат за инкомпатибилни со моксифлоксацин растворот за инфузија:

Раствори на натриум хлорид 10 % и 20 %

Раствори на натриум бикарбонат 4.2 % и 8.4 %

Овој медицински производ не треба да се меша со други медицински производи освен оние наведени во делот 6.6.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години од датумот на производство.

Лекот да се употреби веднаш после отварањето и/или растворањето со компатибилен раствор.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба назначен на пакувањето.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Производот не бара посебни услови на чување. Да не се чува во фрижидер и да не се замрзнува.

Лекот да се чува на места достапни за деца.



6.5 ПАКУВАЊЕ

ELFONIS 400 mg/250 ml, раствор за инфузија

Внатрешното пакување на лекот е инфузионо шише од безбојно стакло со хидролитичка отпорност тип II, затворено со хлорбутил гумен затворац и флип капа. Капата е изработена со алуминиум и пластичен дел.

Надворешното пакување на лекот е сложива картонска кутија. Во картонската кутија се наоѓа 1 шише.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Производот е наменет само за еднократна употреба. Преостанатата количина од лекот треба да се фрли.

Да не се користи раствор кој содржи видливи честички или е ако е заматен.

Целокупната неискористена количина од лекот или отпаден материјал по неговата употреба треба да се отстрани во согласност со важечките прописи.

Elfonis растворот за инфузија е компатибилен со следниве раствори: NaCl 0.9%, Glukoza 5% и 10%, Рингеров раствор, Хартманов раствор.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО-ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје,
Р.Македонија

ПРОИЗВОДИТЕЛ

HEMOFARM A.D., ул. Београдски пут б.б., Вршац, Р.Србија

МЕСТО НА ПРОИЗВОДСТВО

HEMOMONT DOO, ул. Илије Пламенца бб, Подгорица, Р.Црна Гора
S.C. INFOMED FLUIDS S.R.L., Theodor Pallady Blvd. no.50, 3rd District
Bucharest 032266, Romania

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2014

