

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Moloxin - Молоксин филм-обложени таблети 400 mg

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 400 mg моксифлоксацин (во облик на хидрохлорид).

За целосна листа на еципиенси, погледнете во точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложените таблети се темно розеви, биконвексни, во форма на капсула со следните димензии: должина 15,9 mm – 16,6 mm и дебелина 5,8 mm – 7,0 mm.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Молоксин филм-обложените таблети од 400 mg се употребуваат за терапија на следните бактериски инфекции предизвикани од бактерии осетливи на моксифлоксацин кај пациенти над 18 годишна возраст (погледнете во точките 4.4, 4.8 и 5.1). Кај следните индикации лекот Молоксин треба да се употребува само кога се смета дека е несоодветно да се употребува друг антибактериски лек кој често се препорачува за терапија на овие инфекции:

- Акутен бактериски синуситис
- Акутно влошување на хронична обструктивна пулмонална болест вклучително и бронхитис

При следните индикации, моксифлоксацин треба да се употребува само кога се смета дека не е соодветна употребата на антибактериските лекови кои вообичаено се препорачуваат како почетна терапија или кога тие немале дејство:

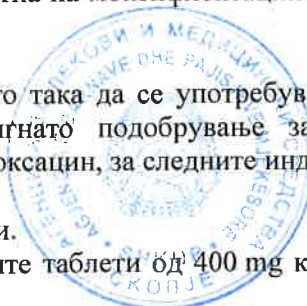
- Пневмонија стекната во вонболнички услови, освен во тешки случаи;
- Блага до умерена пелвична инфламаторна болест (односно инфекции на горниот женски генитален тракт, вклучувајќи салпингитис и ендометритис) кои не се поврзани со тубо-оваријален или пелвичен апсцес.

Не се препорачува употреба на Молоксин филм-обложените таблети од 400 mg како монотерапија при блага до умерена пелвична инфламаторна болест, туку треба да се дава во комбинација со друг соодветен антибактериски лек (на пример, цефалоспорин) поради зголемената резистенција на *Neisseria gonorrhoeae* на моксифлоксацин, освен ако може да се исклучи постоење на *Neisseria gonorrhoeae* која е резистентна на моксифлоксацин (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

Молоксин филм-обложените таблети од 400 mg може исто така да се употребуваат за да се доврши терапијата кај пациенти кај кои било постигнато подобрување за време на иницијалниот третман со интравенска терапија со моксифлоксацин, за следните индикации:

- Пневмонија стекната во вонболнички услови;
- Комплицирани инфекции на кожата и кожните структури.

Не се препорачува употреба на Молоксин филм-обложените таблети од 400 mg како почетна



терапија за било каков вид на инфекции на кожата и кожните структури или кај тешка пневмонија стекната во вонболнички услови.

Треба да се имаат во предвид официјалните водичи за соодветна употреба на антибактериски лекови.

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

### Дозирање

Препорачана доза е 1 филм-обложена таблета од 400 mg еднаш дневно.

### Пациенти со ренални/хепатални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти со блага до тешко нарушена ренална функција или кај пациенти кои се на хронична дијализа, односно хемодијализа и континуирана амбулантна перитонеална дијализа (за повеќе детали погледнете во точка 5.2).

Нема доволни податоци за пациентите со нарушена хепатална функција (погледнете во точка 4.3).

### Постари пациенти и други посебни популации

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај постари пациенти и кај пациенти со ниска телесна тежина.

### Педијатриска популација

Употребата на моксифлоксацин кај деца и адолесценти (< 18 години) е контраиндицирана. Не се утврдени ефикасноста и безбедноста на моксифлоксацин кај деца и адолесценти (погледнете во точка 4.3).

### Начин на администрација

Филм-обложените таблети треба да се голтаат цели со доволна количина на течност и може да се земаат независно од оброците.

### Времетраење на администрацијата

Времетраење на употребата на Молоксин филм-обложените таблети од 400 mg:

- акутна егзацербација на хронична обструктивна пулмонална болест вклучително бронхитис  
5 - 10 дена
- пневмонија стекната во вонболнички услови 10 дена
- акутен бактериски синуситис 7 дена
- блага до умерена пелвична инфламаторна болест 14 дена

Моксифлоксацин филм-обложените таблети од 400 mg беа испитувани во клинички студии до 14 дена.

### *Секвенцијална терапија (интравенска терапија проследена со перорална терапија)*

Во клиничките студии со секвенцијална терапија, повеќето пациенти преминаа од интравенска на перорална терапија во тек на 4 дена (пневмонија стекната во вонболнички услови) или 6 дена (комплицирани инфекции на кожата и кожните структури). Препорачано вкупно времетраење на интравенската и пероралната терапија е 7 – 14 дена за пневмонија стекната во вонболнички услови и 7 – 21 ден за комплицирани инфекции на кожата и кожните структури.

Препорачаната доза (400 mg еднаш дневно) и времетраењето на терапијата за третираните индикации не треба да се надминуваат.

## 4.3 Контраиндикации



- Хиперсензитивност на моксифлоксацин, други кинолони или на некој од еципиенсите наведени во точка 6.1.
- Бременост и доење (погледнете во точка 4.6).
- Пациенти до 18 годишна возраст.
- Пациенти со историја на заболување/нарушување на тетивите поврзано со терапија со кинолони.

И во предклиничките испитувања и кај луѓето, беа забележани промени во срцевата електрофизиологија по изложување на моксифлоксацин, во форма на продолжување на QT интервалот. Затоа, поради безбедносни причини, моксифлоксацинот е контраиндициран кај пациенти со:

- вродена или докажана стекната пролонгација на QT интервалот
- пореметувања на електролитите, особено при некорегирани хипокалемија
- клинички релевантна брадикардија
- клинички релевантна срцева слабост со намалена лево-вентрикуларна ежекциона фракција
- историја на симптоматски аритмии

Моксифлоксацинот не треба да се употребува истовремено со лекови кои го продолжуваат QT интервалот (погледнете и во точка 4.5).

Поради ограничените клинички податоци, моксифлоксацинот исто така е контраиндициран и кај пациенти со нарушена хепатална функција (Child Pugh C) и кај пациенти чии трансаминазы се покачени > 5 пати над горната нормална граница (ULN).

#### 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Употребата на моксифлоксацин треба да се избегнува кај пациенти кои доживеале сериозни несакани дејства во минатото кога употребувале производи кои содржат кинолони или флуорокинолони (погледнете во точка 4.8). Терапијата на овие пациенти со моксифлоксацин треба само да се започне доколку нема алтернативна терапевска опција и по внимателна проценка на односот на корист/ризик (погледнете во точка 4.3).

Треба да се пронајде рамнотежа помеѓу користа од терапијата со моксифлоксацин, особено при инфекции со низок степен на тежина, и информациите кои се содржат во делот на мерките за претпазливост и посебни предупредувања.

##### Продолжување на QTc интервалот и клинички состојби можно поврзани со продолжување на QTc интервалот

Беше утврдено дека моксифлоксацинот го продолжува QTc интервалот на електрокардиограмот кај некои пациенти. Во анализите на ЕКГ добиени во програмата на клиничките испитувања, продолжувањето на QTc при употреба на моксифлоксацин беше  $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$ , 1,4% во споредба со почетната вредност. Жените се склони да имаат подолг QTc интервал на почетокот во споредба со мажите, затоа тие може да бидат поосетливи на лековите кои го продолжуваат QTc интервалот. Постарите пациенти исто така може да бидат поосетливи на лекови кои имаат влијание врз QT интервалот.

Кај пациенти кои примаат моксифлоксацин, потребна е претпазливост при употреба на лекови кои може да го намалат нивото на калиум (погледнете и во точките 4.3 и 4.5).

Потребна е претпазливост при употреба на моксифлоксацинот кај пациенти со постоечки проаритмични состојби (особено кај жени и постари пациенти) од типот на акутна миокардна исхемија или пролонгација на QT интервалот затоа што ова може да доведе до зголемен ризик за вентрикуларни аритмии (вклучувајќи и torsade de pointes) и срцев арест (погледнете и во точка 4.3). Пролонгацијата на QT интервалот може да се зголеми со зголемување на концентрацијата на лекот. Затоа, не треба да се надминува препорачаната доза.

Доколку се појават знаци и симптоми на срцева аритмија за време на терапијата со



моксифлоксацин, терапијата треба да се прекине и да се направи ЕКГ.

#### Хиперсензитивни/алергиски реакции

При употреба на флуорокинолони, вклучувајќи го и моксифлоксацинот, беше забележана појава на хиперсензитивни и алергиски реакции веќе по првата администрација. Анафилактичните реакции може да прогредираат до живото-загрозувачки шок, дури и по првата администрација. Во такви случаи на клиничка манифестација на сериозни хиперсензитивни реакции, терапијата со моксифлоксацин треба да се прекине и да се започне со соодветен третман (на пример, третман на шокот).

#### Тешки заболувања на црниот дроб

Случаи на фулминантен хепатитис кој може да доведе до слабост на црниот дроб (вклучувајќи и фатални случаи), беа забележани при употреба на моксифлоксацин (погледнете во точка 4.8). Доколку се појават знаци и симптоми на фулминантна хепатална болест, како што се брзо развивачка астенија поврзана со жолтица, темно обоена урина, склоност кон крварење или хепатална енцефалопатија, пациентите треба да се советуваат да го контактираат својот лекар пред да продолжат со терапијата.

Во случаи на појава на индикации за нарушувања на функцијата на црниот дроб, треба да се направат тестови/ испитувања на функцијата на црниот дроб.

#### Сериозни несакани реакции на кожата

Сериозни несакани реакции на кожата (SCARs) вклучително тексична епидермална некролиза (TEN: исто така позната како Лиел синдром), Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) и реакции од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), која што може да биде живото-загрозувачка или фатална, се пријавени со употреба на моксифлоксацин (погледнете во точка 4.8). За време на прескрипција, пациентите треба да се советуваат за сигнали и симптоми за сериозни реакции на кожата и внимателно да се следат. Доколку се појават знаци и симптоми кои сугерираат на овие реакции, веднаш треба да се прекине терапијата со моксифлоксацин, и треба да се смета на алтернативна терапија. Доколку пациентот развие сериозна реакција како што е SJS, TEN, AGEP или DRESS при употреба на моксифлоксацин, терапијата со моксифлоксацин не смее никогаш да се започне повторно кај овој пациент.

#### Пациенти со склоност за напади

Познато е дека кинолоните предизвикуваат епилептични напади. Потребна е претпазливост при употреба кај пациенти со нарушувања на ЦНС или со присуство на други ризик фактори кои може да ја зголемат склоноста или да го намалат прагот за напади. Доколку се појават напади, терапијата со моксифлоксацин треба да се прекине и да се превземат соодветни мерки.

#### Пролонгирани, онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани дејства од лекот

Многу ретки случаи на пролонгирани (кои траат со месеци и години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани дејства на лекот кои делуваат на различни системи на органи а понекогаш и на повеќе системи одеднаш (мускулоскелетен систем, нервен систем, делува како и психијатриски исто така и на сетилата) пријавени се кај пациенти кои се на терапија со кинолони и флуорокинолони независно од нивната возраст и претходно постоечки ризик фактори. Веднаш треба да се прекине терапијата со моксифлоксацин по првите знаци или симптоми на било кои несакани реакции и пациентите треба да се советуваат да го контактираат својот лекар.

#### Периферна невропатија

Кај пациентите кои примале кинолони и флуорокинолони, беа забележани случаи на сензорна или сензоримоторна полиневропатија која води до парестезија, хипоесте-зија, дисестезија или слабост. Доколку дојде до невропатија како што е болка, печење, треперење, отрпнатост или слабост, пациентите кои се на терапија со моксифлоксацин треба да се советуваат со својот



лекар со цел лекарот да ја спречи појавата на неповратни состојби пред да се продолжи со терапијата (погледнете во точка 4.8).

#### Психијатриски реакции

Психијатриски реакции може да настанат веќе по првата администрација на флуорокинолони, вклучувајќи го и моксифлоксацинот. Во многу ретки случаи, депресијата или психотичните реакции прогредираа до појава на суицидални мисли и само-повредувачко однесување, како обиди за самоубиство (погледнете во точка 4.8). Доколку се појават вакви реакции кај пациентот, терапијата со моксифлоксацин треба да се прекине и да се превземат соодветни мерки. Се препорачува претпазливост при употреба на моксифлоксацинот кај психотични пациенти или кај пациенти со историја на психијатриски заболувања.

#### Дијареа асоцирана со употреба на антибиотици, вклучувајќи и колитис

При употреба на антибиотици со широк спектар, вклучувајќи го и моксифлоксацинот, беше забележана појава на дијареа поврзана со употреба на антибиотици (AAD) и колитис поврзан со употреба на антибиотици (AAC), вклучувајќи и псевдомембранозен колитис и дијареа поврзана со *Clostridium difficile* кои можат да бидат со различна тежина во опсег од блага дијареа до фатален колитис. Според тоа, оваа дијагноза е важно да се има во предвид кај пациентите кај кои за време или по употребата на моксифлоксацин ќе се забележи сериозна дијареа. Доколку постои сомнеж или е потврдено постоење на AAD или AAC, терапијата со антибактериските лекови, вклучувајќи го и моксифлоксацинот, треба да се прекине и треба веднаш да се превземат соодветни терапевтски мерки. Исто така, треба да се превземат и соодветни мерки за контрола на инфекцијата за да се намали ризикот за пренесување. Кај пациентите со сериозна дијареа, употребата на лекови кои ја инхибираат перисталтиката е контраиндицирана.

#### Пациенти со мијастенија гравис

Потребна е претпазливост при употреба на моксифлоксацинот кај пациенти со мијастенија гравис затоа што може да дојде до влошување на симптомите.

#### Тендинитис и руптура на тетива

Тендинитис и руптура на тетива (особено но не лимитирано на Ахилова тетива), понекогаш билатерална, може да настане најрано 48 часа од почетокот на терапијата со кинолони и флуорокинолони и се пријавени дека настануваат дури и неколку месеци по прекин на терапијата. Ризикот за тендинитис и руптура на тетива е зголемен кај постари пациенти, пациенти со ренално нарушување, пациенти со трансплантација на органи и кај оние кои истовремено биле третирани со кортикостероиди. Затоа, истовремена употреба со кортикостероиди треба да се избегнува.

При првиот знак на тендинитис (на пример: болан оток, воспаление) терапијата со моксифлоксацин треба да се прекине и треба да се смета на алтернативна терапија. Засегнатите екстремитети треба соодветно да се третираат (на пример имобилизација). Кортикостероидите не треба да се употребуват доколку се појават знаци на тендинопатија.

#### Аортна анеуризма, дисекција и регургитација/некомпетенција на срцевата валвула

Епидемиолошките студии пријавуваат зголемен ризик за аортна анеуризма и дисекција, особено кај постари пациенти, и за регургитација на аортна и митрална валвула по земање на флуорокинолони. Случаи на аортна анеуризма и дисекција, понекогаш искомплицирана со руптура (вклучително фатална), и регургитација/некомпетенција на било која од срцевите валвули се пријавени кај пациенти кои примале флуорокинолони (погледнете во точка 4.8). Затоа, флуорокинолоните треба само да се употребуваат по внимателна проценка на односот ризик-бенефит и откако ќе се земат во предвид и други терапевтски опции кај пациенти со позитивна фамилијарна историја на анеуризма или вродено заболување на срцевите валвули, или кај пациенти дијагностицирани со претходно постоечка аортна анеуризма и/или дисекција или заболување на срцевата валвула, или во присуство на други ризик фактори или предиспонирачки фактори

- за аортна анеуризма и за дисекција и регургитација/некомпетенција на срцева валвула (на пример нарушување на сврзното ткиво како што е Марфан синдром или, Ехлерс-

Данлос синдром, Тарнер синдром, Бехцет заболување, хипертензија, реуматоиден артритис) или дополнително.

- за аортна анеуризма и дисекција (на пример васкуларни нарушувања како што се Такајаша артеритис или артеритис на гигантски клетки, или позната атеросклероза или Сјогрен синдром) или дополнително.
- за регургитација/ некомпетенција на срцева валвула (на пример инфективен ендокардитис).

Ризикот за аортна анеуризма и дисекција, и руптура може исто така да се зголеми кај пациенти кои истовремено се третирани со системски кортикостероиди.

Во случај на ненадејна абдоминална болка, болка во градите и грбот, пациентите треба да се советуваат веднаш да се консултираат со лекар во одделот за итни случаи.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат лекарска грижа во случај на акутна диспнеа, нова појава на срцеви палпитации, или појава на едем на абдоменот или долните екстремитети.

#### Пациенти со ренални нарушувања

Потребна е претпазливост при употреба на моксифлоксацинот кај постари пациенти со бубрежни заболувања доколку тие не можат да одржуваат соодветен внес на течности, затоа што дехидратацијата може да го зголеми ризикот за бубрежна слабост.

#### Нарушувања на видот

Доколку дојде до нарушување на видот или било какви други оштетувања на очите, веднаш треба да се консултира офталмолог (погледнете во точките 4.7 и 4.8).

#### Дисгликемија

Како и со сите кинолони, пријавени се нарушувања на нивото на глукоза во крвта како хипогликемија и хипергликемија. (погледнете во точка 4.8), вообичаено кај пациенти со дијабетес кои се на истовремена терапија со перорални хипогликемици (пр. глибенкламид) или инсулин. Пријавени се случаи на хипогликемична кома. Кај пациенти со дијабетес препорачано е внимателно следење на нивото на шеќер во крвта.

#### Превенција на фотосензитивни реакции

Беше утврдено дека кинолоните предизвикуваат фотосензитивни реакции кај пациентите. Сепак, студиите покажаа дека моксифлоксацинот има помал ризик за предизвикување на фотосензитивност. Секако, пациентите треба да се советуваат да избегнуваат изложување на УВ зрачење или на силна сончева светлина за време на терапијата со моксифлоксацин (погледнете во точка 4.8).

#### Пациенти со дефицит на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа

Пациентите кои имаат фамилијарна историја или постоечки дефицит на ензимот глукоза-6-фосфат дехидрогеназа се склони на хемолитични реакции кога се на терапија со кинолони. Затоа, потребна е претпазливост при употреба на моксифлоксацинот кај овие пациенти.

#### Пациенти со пелвична инфламаторна болест

Не се препорачува употреба на Молоксин филм-обложените таблети од 400 mg кај пациенти со комплицирана пелвична инфламаторна болест (поврзана со тубооваријален или пелвичен апсцес), за кои се смета дека е потребен интравенски третман.

Пелвичната инфламаторна болест може да биде предизвикана од *Neisseria gonorrhoeae* која е резистентна на флуорокинолони. Затоа, во такви случаи, емпириската терапија со моксифлоксацин треба да се администрира заедно со друг соодветен антибиотик (на пример, некој цефалоспорин), освен кога може да се исклучи постоење на *Neisseria gonorrhoeae* која е резистентна на моксифлоксацин. Доколку не се постигне клиничко подобрување по терапија од 3 дена, третманот треба да се преиспита.



#### Пациенти со посебни cSSSi

Не е утврдена клиничката ефикасност на интравенска употреба на моксифлоксацин во третманот на тешки инфекции од изгореници, фасцитис и кај пациенти со дијабетес кои имаат инфекции на стапалото со остеомиелитис.

#### Интерференција со биолошки тестови

Терапијата со моксифлоксацин може да има влијание врз тестот со култура на *Mycobacterium spp.* преку супресија на растот на микобактерии предизвикувајќи лажно негативни резултати кај примероците земени од пациенти кои примаат моксифлоксацин.

#### Пациенти со MRSA инфекции (Methicillin-резистентни Staphylococcus Aureus инфекции)

Не се препорачува употреба на моксифлоксацин за терапија на MRSA инфекции. Доколку има суспектна или потврдена инфекција поради MRSA, треба да се започне терапија со соодветен антибактериски лек (погледнете во точка 5.1).

#### Педијатриска популација

Поради несаканите дејства врз `рскавицата кај јуvenilни животни (погледнете во точка 5.3), контраиндицирана е употребата на моксифлоксацинот кај деца и адолесценти до 18 годишна возраст (погледнете во точка 4.3).

### **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

#### Интеракции со лекови

Не може да се исклучи адитивното дејство на продолжувањето на QT интервалот помеѓу моксифлоксацинот и други лекови кои можат да го продолжат QTc интервалот. Ова може да доведе до зголемен ризик за вентрикуларни аритмии, вклучувајќи и torsade de pointes. Затоа, контраиндицирана е истовремената администрација на моксифлоксацинот и некој од следните лекови (погледнете и во точка 4.3):

- антиаритмици класа IA (на пример, кинидин, хидрокинидин, дисопирамид)
- антиаритмици класа III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотици (на пример, фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд)
- трициклични антидепресиви
- некои антимицробни лекови (саквинавир, спарфлоксацин, интравенски еритромицин, пентамидин, антималярици особено халофантрин)
- некои антихистаминици (терфенадин, астемизол, мизоластин)
- други лекови (цисаприд, интравенски винкамин, бепридил и дифеманил).

Потребна е претпазливост при употреба на моксифлоксацинот кај пациенти кои земаат лекови кои можат да го намалат нивото на калиум (на пример, диуретици на хенлиевата петелка и тиазидни диуретици, лаксативи и клизма [високи дози], кортикостероиди, амфотерицин В) или лекови кои се поврзани со клинички значајна брадикардија.

Потребен е период од приближно 6 часа помеѓу администрацијата на лекови кои содржат двовалентни или тровалентни катјони (како антациди кои содржат магнезиум или алуминиум, диданозин таблети, сукралфат и лекови кои содржат железо или цинк) и администрацијата на моксифлоксацин.

Истовремената администрација на активен јаглен со перорална доза од 400 mg моксифлоксацин доведе до нагласена превенција на апсорпцијата на лекот и до намалена системска расположивост на лекот за повеќе од 80%. Затоа, не се препорачува истовремена употреба на овие два лека (освен во случаи на предозирање, погледнете и во точка 4.9).

По повторено дозирање кај здрави волонтери, моксифлоксацинот ја зголеми Стах на дигоксинот за приближно 30% без да има влијание врз AUC или врз најниското ниво на лекот. Не е потребна претпазливост при употреба со дигоксин.



Во студиите спроведени кај волонтери со дијабетес, истовремената администрација на моксифлоксацин со глибенкламид резултираше со намалување на максималните концентрации на глибенкламид во плазмата за приближно 21%. Комбинацијата на глибенкламид и моксифлоксацин може теоретски да доведе до блага и минлива хипергликемија. Сепак, забележаните фармакокинетски промени за глибенкламид не резултираа со промени во фармакодинамските параметри (глукоза во крвта, инсулин). Според тоа, не беа забележани клинички значајни интеракции помеѓу моксифлоксацинот и глибенкламидот.

#### Промени во INR

Голем број на случаи кои покажуваат зголемување на дејството на пероралните антикоагуланси беа забележани кај пациентите кои примаа антибактериски лекови, особено флуорокинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и некои цефалоспорини. Инфективните и инфламаторни состојби, возраста и општата состојба на пациентот се сметаат за ризик фактори. Под овие услови, тешко е да се процени дали инфекцијата или терапијата го предизвикува нарушувањето на INR (international normalised ratio). Мерка на претпазливост би била почесто следење на INR. Ако е потребно, дозата на пероралниот антикоагуланс треба да се прилагоди.

Клиничките студии покажаа дека нема интеракции при истовремена администрација на моксифлоксацин со: ранитидин, пробенецид, перорални контрацептиви, суплементи на калциум, морфин администриран парентерално, теофилин, циклоспорин или итраконазол.

*In vitro* студиите со хумани цитохром P450 ензими ги поддржаа овие наоди. Според овие резултати, не е веројатна метаболна интеракција преку цитохром P450 ензимите.

#### Интеракции со храна

Моксифлоксацинот нема клинички значајни интеракции со храна вклучувајќи и млечни производи.

### **4.6 Бременост и лактација**

#### Бременост

Безбедноста на моксифлоксацинот кај бремени жени не е проценета. Студиите кај животни покажаа постоење на репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Не е познат можниот ризик за луѓето. Поради експерименталниот ризик за оштетување на `рскивицата на носечките зглобови кај недоразвиени животни од флуорокинолони и реверзибилни зглобни повреди опишани кај децата кои примаа флуорокинолони, моксифлоксацинот не смее да се употребува кај бременни жени (погледнете во точка 4.3).

#### Доење

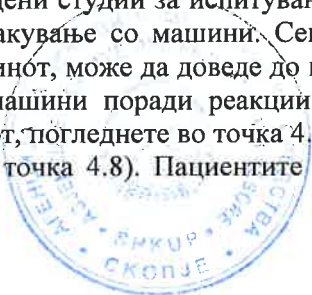
Нема достапни податоци кај жени кои дојат. Предклиничките податоци укажуваат на тоа дека мали количини на моксифлоксацинот се излучуваат во млекото. Во отсуство на податоци кај луѓето и поради експерименталниот ризик за оштетување на `рскивицата на носечките зглобови кај недоразвиени животни од флуорокинолони, доењето е контраиндицирано за време на терапијата со моксифлоксацин (погледнете во точка 4.3).

#### Плодност

Студиите кај животни не укажаа на нарушување на плодноста (погледнете во точка 5.3).

### **4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини**

Не беа спроведени студии за испитување на влијанието на моксифлоксацинот врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, употребата на флуорокинолони, вклучувајќи го и моксифлоксацинот, може да доведе до нарушување на способноста на пациентот за возење или ракување со машини поради реакции на ЦНС (на пример, зашеметеност, акутно минливо губење на видот, погледнете во точка 4.8) или акутно и краткотрајно губење на свеста (синкопа, погледнете во точка 4.8). Пациентите треба да се советуваат да проверат како реагираат на



моксифлоксацин пред да возат или ракуваат со машини.

#### 4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства базирани на сите клинички студии и пост-маркетиншки извештаи со моксифлоксацин 400 mg (перорална и секвенцијална терапија) се класифицирани во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ( $\geq 1/10$ ),
- 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 ( $< 1/10,000$ ),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Освен гадење и дијареа, сите останати несакани дејства беа со честота помала од 3%.

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Инфекции и инфестации	суперинфекции поради резистентни бактерии или габи, односно орална и вагинална кандидијаза				
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		анемија, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија, тромбоцитемиија, еозинофилија, продолжено протромбинско време/покачен INR		зголемено протромбинско ниво/намален INR, агранулоцитоза	
Нарушувања на имунолошкиот систем		алергиска реакција (погледнете во точка 4.4)	анафилаксамногу ретко вклучувајќи и животозагрозувачки шок (погледнете во точка 4.4), алергиски едем/ангиоедем (вклучувајќи и ларингеален едем,		



			потенцијално животно-загрозувачки, погледнете во точка 4.4)		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		хиперлипидемија	хипергликемија, хиперурикемија	Хипогликемија Хипогликемична кома (погледнете во точка 4.4)	
Психијатриски и нарушувања*		реакции на анксиозност, психомоторна хиперактивност/ агитација	емоционална нестабилност, депресија (во многу ретки случаи може да кулминира во самоповредувачко однесување, како суицидални идеи/мисли или обиди за самоубиство, погледнете во точка 4.4), халуцинации, делириум	деперсонализација, психотични реакции (може да кулминира во самоповредувачко однесување, како суицидни идеи/мисли или обиди за суицид, погледнете во точка 4.4)	
Нарушувања на нервниот систем*	главоболка, зашеметеност	парестезија и дисестезија, нарушувања на сетилото за вкус (вклучувајќи и агеузија во многу ретки случаи), конфузија и дезориентација, нарушено спиење (првенствено несоница), тремор, вртоглавица, сомноленција	хипостезија, нарушувања на осетот за мирис (вклучувајќи и аносмија), абнормални сонисшта, нарушена координација (вклучувајќи и нарушувања на одот, особено поради зашеметеност или вртоглавица), напади вклучувајќи и grand mal конвулзии (погледнете во точка 4.4), нарушено внимание, нарушувања	хиперестезија	



			во говорот, амнезија, периферна невропатија и полиневропат ија		
Нарушувања на очите*		пореметувања на видот вклучувајќи диплопија и заматен вид (особено во текот на реакции на ЦНС, погледнете во точка 4.4)	фотофобија	привремено губење на видот (особено во текот на реакции на ЦНС, погледнете во точките 4.4 и 4.7) увеитис и билатерална акутна транслуминаци ја на ирисот (погледнете во точка 4.4)	
Нарушувања на увото и ушниот лабиринт*			тинитус, нарушувања на слухот, вклучувајќи и глувост (вообичаено реверзибилна )		
Кардијални нарушувања* *	пролонгациј а на QT интервалот кај пациенти со хипокалемиј а (погледнете во точките 4.3 и 4.4)	пролонгација на QT интервалот (погледнете во точка 4.4), палпитации, тахикардија, атријална фибрилација, ангина пекторис	вентрикуларн и тахикардии, синкопа (односно акутно и краткотрајно губење на свеста)	неодредени аритмии, Torsade de Pointes (погледнете во точка 4.4), срцев арест (погледнете во точка 4.4)	
Васкуларни нарушувања* *		вазодилатација	хипертензија, хипотензија	васкулитис	
Респираторн и, торакални и медијастинал ни нарушувања		диспнеа (вклучувајќи и астматски состојби)			
Гастро- интестинални нарушувања	гадење, повраќање, гастро- интестиналн а и абдоминалн	намален апетит и намален внес на храна, констипација, диспепсија,	дисфагија, стоматитис, колитис поврзан со употреба на антибиотици		



	а болка, дијареа	флатуленција, гастритис, покачена ниво на амилаза	(вклучувајќи и псевдо- мембранозен колитис, во многу ретки случаи поврзан со живото- загрозувачки komplкации, погледнете во точка 4.4)		
Хепато- билијарни нарушувања	покачено ниво на трансаминази и	хепатални нарушувања (вклучувајќи и покачување на LDH), покачено ниво на билирубин, покачена гама- глутамил- трансфераза, зголемување на алкална фосфатаза во крвта	жолтица, хепатитис (првенствено холестатски)	фулминантен хепатитис кој може да доведе до живото- загрозувачка слабост на црниот дроб (вклучувајќи и фатални случаи, погледнете во точка 4.4)	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		пруритус, исип, уртикарија, сува кожа		булозни кожни реакции од типот на Стивенс- Джонсон синдром или токсична епидермална некролиза (можно живото- загрозувачка, погледнете во точка 4.4)	акутна генерализир ана егзантематоз на пустулоза (AGEP), леакции од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) (погледнете во точка 4.4), фиксни ерупции од лекот, фотосензити вни реакции (погледнете во точка 4.4)
Мускулно- скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво*		артралгија, миалгија	тендонитис (погледнете во точка 4.4), грчеви во мускулите, кинење на мускулите, слабост во	руптура на тетивите (погледнете во точка 4.4), артритис, мускулна ригидност, влошување на	рабдомиолиз а

			мускулите	симптомите на мијастенија гравис (погледнете во точка 4.4)	
Ренални и уринарни нарушувања		дехидратација	ренални нарушувања (вклучувајќи и покачување на BUN (азот во состав на серумска уреа) и креатинин)), слабост на бубрезите (погледнете во точка 4.4)		
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација*		општа лоша состојба (првенствено астенија или замор), болни состојби (вклучувајќи и болка во грбот, градите, карлицата и екстремитетите), потење	едем		

\* Многу ретки случаи на пролонгирани (до неколку месеци или години), онеспособувачки и потенцијално ирверзибилни сериозни несакани дејства кои се јавуваат кај неколку, понекогаш и кај повеќе класи на системи на органи и на сетила (вклучително реакции како што се тендонитис, руптура на тетива, артралгија, болка во екстремитетите, нарушено одење, неуропатија асоцирана со парестезија, депресија, замор, нарушена меморија, нарушен сон, и нарушен слух, вид, вкус и мирис) се пријавени во асоцијација со употреба на кинолони и флуорокинолони во некои случаи независно од претходно постосчки ризик фактори (погледнете во точка 4.4).

\*\* Случаи на аортна анеуризма и дисекција, понекогаш искомплицирана со руптура (вклучително и фатални случаи), и регургитација/некомпетенција на било која срцева валвула се пријавени кај пациенти кои биле на терапија со флуорокинолони (погледнете во точка 4.4).

Утврдени се многу ретки случаи на следните несакани дејства забележани по терапија со други флуорокинолони кои е можно да се појават и за време на терапијата со моксифлоксацин: increased intracranial pressure (including pseudotumor cerebri), хипер-натремија, хиперкалцемија, хемолитична анемија, рабдомиолиза.

#### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>



## 4.9 Предозирање

Не се препорачува превземање на посебни мерки по случајно предозирање. Доколку дојде до предозирање, се препорачува симптоматски третман. Потребно е ЕКГ следење поради можноста за продолжување на QT интервалот. Давањето на активен јаглен заедно со перорална доза на моксифлоксацин од 400 mg ќе ја намали системската расположивост на лекот за повеќе од 80%. Употребата на активен јаглен рано за време на апсорпцијата може да биде корисна за спречување на прекумерно зголемување на системската изложеност на моксифлоксацинот во случаи на перорално предозирање.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антибактериски лекови за системска употреба, кинолонски антибиотици, АТС код: J01MA14

#### Механизам на дејство

Моксифлоксацин има *in vitro* активност против широк спектар на Грам-позитивни и Грам-негативни патогени.

Бактерицидното дејство на моксифлоксацин се должи на инхибицијата на двата типа на топоизомераза II (ДНК гираза и топоизомераза IV) потребни за репликација, транскрипција и репарација на бактериската ДНК. Се чини дека С8-метокси групата придонесува за зголемена активност и помала селекција на резистентни мутации на Грам-позитивни бактерии во споредба со С8-Н групата. Присуството на гломазниот супституент на бициклоамин на С-7 позицијата го спречува активниот одлив поврзан со *porA* или *rmgA* гените забележани кај одредени Грам-позитивни бактерии.

Фармакодинамските испитувања покажаа дека бактерицидното дејство на моксифлоксацинот зависи од концентрацијата. Беше утврдено дека минималните бактерицидни концентрации (МБС) се во опсегот на минималните инхибиторни концентрации (МИС).

#### Дејство врз цревната флора кај луѓето

Следните промени на цревната флора беа забележани кај волонтери по перорална администрација на моксифлоксацин: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. и *Klebsiella* spp. беа намалени, како и анаеробите *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. *Bacteroides fragilis* беа зголемени. Овие промени се нормализираа за две недели.

#### Механизам на резистенција

Механизмите на резистенција кои ги инактивираат пеницилините, цефалоспорините, аминогликозидите, макролидите и тетрациклините немаат влијание врз антибактериското дејство на моксифлоксацин. Другите механизми на резистенција како што се пермеабилните бариери (типични за *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлукс механизмите може исто така да влијаат врз осетливоста на моксифлоксацинот.

*In vitro* резистенција на моксифлоксацин се стекнува чекор по чекор и тоа преку мутации кај двете тип II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV. Моксифлоксацинот е слаб супстрат за активни механизми на одлив кај Грам-позитивни организми.

Забележана е вкрстена резистенција кај другите флуорокинолони. Сепак, моксифлоксацинот ги инхибира топоизомераза II и IV со слично дејство кај некои Грам-позитивни бактерии, затоа таквите бактерии можат да бидат резистентни на други кинолони, но да бидат осетливи на моксифлоксацин.



### Гранични концентрации (Breakpoints)

EUCAST клинички MIC и диск дифузни гранични концентрации за моксифлоксацин (01.01.2014):

Микроорганизми	Осетливи	Резистентни
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumonia	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l ≤ 22 mm
Streptococcus Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenza	≤ 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
Гранични концентрации не поврзани со видови *	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
*Граничните концентрации кои не се поврзани со видови беа утврдени претежно врз основа на фармакокинетските/фармакодинамските податоци и не зависат од MIC дистрибуциите на специфичните видови. Наменети се за употреба само кај видови за кои не се дадени гранични концентрации специфични за некој вид и не се употребуваат кај видови каде останува да се одредат интерпретативните критериуми.		

### Микробиолошка осетливост

Преваленцата на стекната резистенција може да варира географски и со време за поедини видови и пожелни се локални информации за резистентност, особено при третман на тешки инфекции. Ако е неопходно, треба да се побара совет од стручно лице каде што локалната преваленца на резистенција е толку голема што ја доведува во прашање корисноста на лекот кај барем некои видови на инфекции.

#### Вообичаено осетливи видови

##### Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus*\* (methicillin-осетлив)

*Streptococcus agalactiae* (Група B)

*Streptococcus milleri group*\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *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-негативни микроорганизми

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*



<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Други” микроорганизми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Видови за кои стекнатата резистенција може да претставува проблем</b>
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-осетлив) <sup>+</sup>
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <sup>+</sup> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b>Наследно резистентни организми</b>
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Покажана е задоволителна активност кај осетливи видови во клиничките студии кај одобрените клинички индикации. #Видовите кои создаваат ESBL се често резистентни на флуорокинолони <sup>+</sup> Стапка на резистенција > 50% во една или повеќе земји

## 5.2 Фармакокинетика

### Апсорпција и биорасположивост

По перорална администрација, моксифлоксацинот брзо и приближно целосно се апсорбира. Апсолутната биорасположивост изнесува приближно 91%.

Фармакокинетиките се линеарни во опсег од 50 - 800 mg кога се дава како еднакратна доза и до 600 mg кога се дава еднаш дневно во тек на 10 дена. По перорална доза од 400 mg максимални концентрации од 3,1 mg/l се постигнуваат за 0,5 - 4 h по администрацијата. Највисоката и најниската концентрација при рамнотежна состојба (400 mg еднаш дневно) беа 3,2 и 0,6 mg/l, соодветно. Во рамнотежна состојба, изложеноста во рамките на дозниот интервал е приближно 30% повисока отколку онаа по првата доза.

### Дистрибуција

Моксифлоксацинот брзо се дистрибуира во екстраваскуларните простори; по доза од 400 mg беше забележана AUC вредност од 35 m·gh/l. Рамнотежниот волумен на дистрибуција (Vss) е приближно 2 l/kg. *In vitro* и *ex vivo* експериментите покажаа врзување со протеини од приближно 40 - 42% независно од концентрацијата на лекот. Моксифлоксацинот претежно се врзува за серумскиот албумин.

Следните максимални концентрации (геометриска средина) беа забележани по администрација на еднакратна перорална доза од 400 mg моксифлоксацин:

Ткиво	Концентрација	Размер во плазмата
-------	---------------	--------------------

Плазма	3,1 mg/l	-
Плунка	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Течност во плускавец	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Бронхијална мукоза	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Алвеоларни макрофаги	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Течност во епителијалната обвивка	20,7 mg/l	5 - 7
Максиларен синус	7,5 mg/kg	2,0
Етмоидален синус	8,2 mg/kg	2,1
Назални полипи	9,1 mg/kg	2,6
Интерстицијална течност	1,0 <sup>2</sup> mg/l	0,8 - 1,4 <sup>2,3</sup>
Женски генитален тракт*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* интравенска администрација на еднократна доза од 400 mg

<sup>1</sup> 10 h по администрацијата

<sup>2</sup> неврзана концентрација

<sup>3</sup> од 3 h до 36 h по дозата

<sup>4</sup> на крајот на инфузијата

#### Биотрансформација

Моксифлоксацинот подлегува на Фаза II биотрансформација и се излачува по ренални и билијарни/фекални патишта како непроменет лек, како и во облик на сулфо состојка (M1) и глукуронид (M2). M1 и M2 се единствени метаболити важни за луѓето, двата се микробиолошки неактивни.

Во клиничките Фаза I и *in vitro* студиите, не беа забележани метаболни фармакокинетски интеракции со други лекови кои имаат Фаза I биотрансформација која вклучува цитохром P450 ензими. Нема индикација за оксидативен метаболизам.

#### Елиминација

Моксифлоксацинот се елиминира од плазмата со просечен терминален полуживот од приближно 12 часа. Просечниот вкупен клиренс по доза од 400 mg се движи во опсег од 179 до 246 ml/min. Реналниот клиренс изнесуваше околу 24 - 53 ml/min што укажува на парцијална тубуларна реапсорпција на лекот од бубрезите.

По доза од 400 mg, излачувањето преку урината (околу 19% како непроменет лек, приближно 2,5% за M1 и приближно 14% за M2) и преку фецесот (приближно 25% како непроменет лек, приближно 36% за M1 и без надоместување за M2) е вкупно 96%.

Истовремената администрација на моксифлоксацин со ранитидин или пробенезид, не го промени реналниот клиренс на моксифлоксацин.

#### Постари пациенти и пациенти со ниска телесна тежина

Повисоки плазма концентрации се забележани кај здрави волонтери со ниска телесна тежина (како кај жените) и кај постари волонтери.

#### Ренални нарушувања

Фармакокинетските својства на моксифлоксацинот не се разликуваат значајно кај пациентите со ренални нарушувања (вклучувајќи креатинин клиренс > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Затоа што реналната функција се намалува, концентрациите на M2 метаболитот (глукуронид) се зголемуваат за до фактор од 2,5 (со креатинин клиренс < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Хепатални нарушувања

Врз основа на фармакокинетските студии спроведени до сега кај пациенти со слабост на црниот дроб (Child Pugh A, B), не е возможно да се одреди дали постојат некои разлики во споредба со здрави волонтери. Нарушената хепатална функција беше поврзана со повисока изложеност на М1 во плазмата, додека изложеноста на почетната молекула беше споредлива со онаа кај здрави волонтери. Постои недоволно искуството за клиничка употреба на моксифлоксацин кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб.

### 5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Дејства врз хемопоезискиот систем (благих намалувања на бројот на еритроцити и тромбоцити) беа забележани кај стаорците и мајмуните. Како што е случај и со другите кинолони, хепатотоксичност (покачени хепатални ензими и вакуоларна дегенерација) беше забележана кај стаорците, мајмуните и кучињата. Кај мајмуните се појави токсичност на ЦНС (конвулзии). Овие дејства беа забележани само по терапија со високи дози на моксифлоксацин или по подолга терапија.

Моксифлоксацинот, како и другите кинолони, беше генотоксичен во *in vitro* тестовите при кои се употребуваат бактерии или клетки од цицачите. Овие дејства може да се објаснат со интеракција со бактериската гираза и при повисоки концентрации, со интеракција со топоизомераза II кај клетките на цицачите, затоа може да се претпостави прагот на концентрација за генотоксичност. Во *in vivo* тестовите, не беа утврдени докази за генотоксичност и покрај тоа што беа употребувани многу високи дози на моксифлоксацин. Според тоа, може да се обезбеди доволен праг на безбедност на терапевтската доза кај луѓето. Во првичните испитувања кај стаорци, моксифлоксацинот немаше канцерогено дејство.

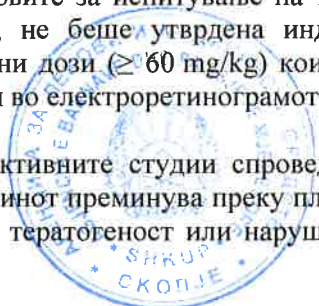
Многу кинолони се фотореактивни и може да предизвикаат фототоксични, фотомутагени и фотоканцерогени дејства. Во спротивно, *in vitro* и *in vivo* студиите докажаа дека моксифлоксацинот нема фототоксични и фотогенотоксични својства. Под истите услови, другите кинолони предизвикаа такви дејства.

При високи концентрации, моксифлоксацинот го инхибира доводот на калиум во срцето и на тој начин може да предизвика пролонгација на QT интервалот. Токсиколошките студии изведени кај кучиња во кои беа употребувани перорални дози  $\geq 90$  mg/kg кои водат до плазма концентрации  $\geq 16$  mg/l предизвикаа пролонгација на QT интервалот, но не и аритмија. Само по многу висока кумулативна интравенска администрација на доза повисока од 50 пати поголема од дозата за луѓето ( $> 300$  mg/kg), што води до плазма концентрации  $\geq 200$  mg/l (повеќе од 40 пати поголема од терапевтското ниво), беа забележани реверзибилни, нефатални вентрикуларни аритмии.

Познато е дека кинолоните предизвикуваат лезии на рскавицата на големите диартродијални зглобови кај незрелите животни. Најниската перорална доза на моксифлоксацин која предизвикува токсичност на зглобовите кај младите кучиња беше 4 пати поголема од максимално препорачаната терапевска доза од 400 mg (под претпоставка за телесна тежина од 50 kg) на база на mg/kg, со плазма концентрации 2 до 3 пати повисоки од максималната терапевска доза.

Во тестовите за испитување на токсичност кај стаорци и мајмуни (повторено дозирање до 6 месеци), не беше утврдена индикација за окулотоксичен ризик. Кај кучињата, високите перорални дози ( $\geq 60$  mg/kg) кои резултираат со плазма концентрации  $\geq 20$  mg/l предизвикаа промени во електроретинограмот и атрофија на ретината кај изолирани случаи.

Репродуктивните студии спроведени кај стаорци, зајаци и мајмуни укажуваат дека моксифлоксацинот преминува преку плацентата. Студиите кај стаорци (p.o. и i.v.) и мајмуни (p.o.) не докажаа тератогеност или нарушување на плодноста по администрација на моксифлоксацин.



Благо зголемена инциденца на вертебрални малформации и малформации на ребрата беше забележана кај фетусите од зајците, но само при доза (20 mg/kg i.v.) која беше поврзана со тешка токсичност за мајката. Имаше зголемување на инциденцата за абортуси кај мајмуните и зајците при терапевтски концентрации во плазмата кај луѓето. Кај стаорци беше забележано намалување на феталните тежини, зголемен пренатален губиток, благо зголемено времетраење на бременоста и зголемена спонтанa активност на некои машки и женски младенчиња при дози кои беа 63 пати поголеми од максималната препорачана доза на база на mg/kg со плазма концентрации во опсег на терапевтската доза кај луѓето.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на екципиенси**

#### Јадро на таблетата

микрокристална целулоза  
кроскармелоза натриум  
магнезиум стеарат

#### Филм-обвивка на таблетата

хипромелоза 6 mPa·s  
макрогол 4000  
титаниум диоксид (E171)  
црвен железо оксид (E172)

### **6.2 Инкомпатибилности**

Не е применливо.

### **6.3 Рок на употреба**

5 години.

### **6.4 Начин на чување**

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.  
Нема потреба од посебни услови на чување на овој лек во однос на температурата.

### **6.5 Пакување**

Блистер пакување (OPA/Al/PVC-Al фолија): 7 филм-обложени таблети во кутија.

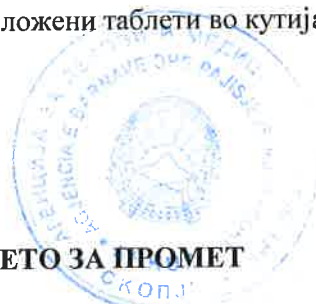
### **6.6 Упатство за употреба**

Без посебни барања.

## **7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

## **8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**



**9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Датум на првото решение: 31.03.2015

Датум на последна обнова:

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Декември, 2024 година

