

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Moloxin 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje moksifloksacinijev klorid, ki ustreza 400 mg moksifloksacina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so temno rožnate, izbočene tablete v obliki kapsule, z dimenzijami: dolžina 15,9–16,6 mm in debelina 5,8–7,0 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Moloxin 400 mg filmsko obložene tablete je indicirano za zdravljenje naslednjih bakterijskih okužb pri bolnikih, starih 18 let ali več, če jih povzročajo bakterije, občutljive za moksifloksacin (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

V naslednjih indikacijah se Moloxin lahko uporablja samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ni primerna:

- akutni bakterijski sinuzitis
- akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, vključno z bronhitisom

V naslednjih indikacijah se Moloxin lahko uporablja samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb, ni primerna ali če ta pri zdravljenju okužb niso bila učinkovita:

- zunajbolnišnična pljučnica, razen hudih oblik
- blaga do zmerna medenična vnetna bolezen (tj. okužbe ženskih notranjih genitalij, tudi salpingitis in endometritis), brez spremljajočega tuboovarijskega ali medeničnega abscesa.

Pri blagih do zmernih medeničnih vnetnih boleznih zdravila Moloxin 400 mg filmsko obložene tablete ni priporočljivo uporabljati v monoterapiji, ampak ga je treba zaradi naraščajoče odpornosti bakterije *Neisseria gonorrhoeae* proti moksifloksacinu predpisati v kombinaciji z drugim ustreznim protimikrobnim zdravilom (npr. s cefalosporinom), razen če je mogoče izključiti prisotnost proti moksifloksacinu odporne bakterije *Neisseria gonorrhoeae* (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri bolnikih, pri katerih se je stanje med začetnim zdravljenjem z intravensko obliko moksifloksacina izboljšalo, se za nadaljevanje zdravljenja lahko uporablja zdravilo Moloxin 400 mg filmsko obložene tablete pri naslednjih indikacijah:

- zunajbolnišnična pljučnica
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv

Zdravilo Moloxin 400 mg filmsko obložene tablete se ne sme uporabljati kot začetno zdravljenje za nobeno vrsto okužbe kože in mehkih tkiv ali v primeru hude oblike zunajbolnišnične pljučnice.

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena filmsko obložena tableta po 400 mg enkrat na dan.

Bolniki z okvaro ledvic/jeter

Bolnikom z blago do hudo okvaro ledvic ali bolnikom na kronični dializi (tj. hemodializi in kontinuirani ambulantni peritonealni dializi) odmerka ni treba prilagajati (za podrobnosti glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter ni dovolj podatkov (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki in druge posebne skupine

Starejšim bolnikom in bolnikom z majhno telesno maso odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Uporaba moksifloksacina je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih (< 18 let). Varnost in učinkovitost uporabe moksifloksacina pri otrocih in mladostnikih nista dokazani (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Filmsko obloženo tableto je treba pogoltniti celo z dovolj tekočine; lahko se zaužije s hrano ali brez nje.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Moloxin 400 mg filmsko obložene tablete naj bi trajalo, kot je navedeno:

- akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, vključno z bronhitisom 5–10 dni
- zunajbolnišnična pljučnica 10 dni
- akutni bakterijski sinuzitis 7 dni
- blaga do zmerna medenična vnetna bolezen 14 dni

400 mg filmsko obložene tablete moksifloksacina so preučevali v kliničnih študijah, v katerih je zdravljenje trajalo največ 14 dni.

Sekvenčno (intravensko, ki mu sledi peroralno) zdravljenje

V kliničnih študijah s sekvenčnim zdravljenjem je večina bolnikov prešla z intravenskega na peroralno zdravljenje v 4 dneh (zunajbolnišnična pljučnica) ali 6 dneh (zapletene okužbe kože in mehkih tkiv). Priporočeno skupno trajanje intravenskega in peroralnega zdravljenja je 7 do 14 dni za zunajbolnišnično pljučnico in 7 do 21 dni za zapletene okužbe kože in mehkih tkiv.

Priporočeni odmerek (400 mg enkrat na dan) se ne sme preseči, zdravljenje pa ne sme trajati dlje, kot je za indikacijo priporočeno.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na moksifloksacin, druge kinolone ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6),
- bolniki, mlajši od 18 let,
- bolniki, ki imajo v anamnezi bolezni/motnje kit, povezane z zdravljenjem s kinoloni.

Tako v predkliničnih študijah kot pri ljudeh so po izpostavljenosti moksifloksacinu opazili spremembe

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

elektrofiziologije srca (v obliki podaljšanega intervala QT). Zaradi varnostnih razlogov je uporaba moksifloksacina kontraindicirana pri bolnikih s/z:

- prirojenim ali dokazano pridobljenim podaljšanjem intervala QT,
- motnjami elektrolitskega ravnovesja, zlasti z nezdravljeno hipokaliemijo,
- klinično pomembno bradikardijo,
- klinično pomembnim srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata,
- simptomatskimi aritmijami v anamnezi.

Moksifloksacin se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT (glejte tudi poglavje 4.5).

Ker ni na voljo dovolj kliničnih podatkov, je uporaba moksifloksacina kontraindicirana tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (Child Pugh C) in pri bolnikih s povečanimi vrednostmi transaminaz, ki za več kot petkrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabi moksifloksacina se je treba izogibati pri bolnikih, pri katerih so se v preteklosti med uporabo zdravil, ki vsebujejo kinolone ali fluorokinolone, pojavili resni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje teh bolnikov z moksifloksacinom se sme uvesti le v primeru, da ni drugih možnosti zdravljenja, in po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte tudi poglavje 4.3).

Zlasti pri manj hudih okužbah je treba ovrednotiti koristi zdravljenja z moksifloksacinom glede na podatke, navedene v poglavju o opozorilih in previdnostnih ukrepih.

Podaljšanje intervala QTc in klinična stanja, ki lahko podaljšajo interval QTc

Elektrokardiogram nekaterih bolnikov je pokazal, da moksifloksacin podaljša interval QTc. Analiza elektrokardiogramov, ki so jih opravili v programu kliničnih študij, je pokazala, da moksifloksacin podaljša interval QTc za 6 msec ± 26 msec (1,4 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo). Ker je pri ženskah izhodiščna vrednost intervala QTc daljša v primerjavi z moškimi, so ženske lahko bolj občutljive za zdravila, ki podaljšajo interval QTc. Prav tako so lahko starejši bolniki bolj občutljivi za z zdravili povezanim učinkom na interval QT.

Pri bolnikih, ki jemljejo moksifloksacin, je treba zdravila, ki lahko zmanjšajo vrednosti kalija, uporabljati previdno (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.5).

Pri bolnikih z obstoječimi proaritmičnimi stanji (zlasti pri ženskah in starejših bolnikih), kot je akutna miokardna ishemija ali podaljšanje intervala QT, je treba moksifloksacin uporabljati previdno, ker lahko ta stanja povečajo tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s *torsade de pointes*) in srčni zastoj (glejte tudi poglavje 4.3). Ker je z naraščanjem koncentracije zdravila podaljšanje intervala QT lahko bolj izrazito, se priporočeni odmerek ne sme preseči.

Če se med zdravljenjem z moksifloksacinom pojavijo znaki srčne aritmije, je treba zdravljenje prekiniti in narediti EKG.

Preobčutljivost/alergijske reakcije

Po prvi uporabi fluorokinolonov, tudi moksifloksacina, so poročali o preobčutljivostnih in alergijskih reakcijah. Anafilaktične reakcije lahko privedejo do smrtno nevarnega šoka celo po prvi uporabi. V primerih klinično izraženih hudih preobčutljivostnih reakcij je treba z uporabo moksifloksacina prenehati in začeti z ustreznim zdravljenjem (npr. zdravljenje šoka).

Hude jetrne bolezni

V povezavi z moksifloksacinom so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki lahko povzroči jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.8). Če se razvijejo znaki in simptomi fulminantne jetrne bolezni (npr. hitro razvijajoča se astenija, povezana z zlatenico, temen seč, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija), je treba bolnikom svetovati, da se pred

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

nadaljevanjem zdravljenja posvetujejo z zdravnikom.

Če se pojavijo znaki motenega delovanja jeter, je treba opraviti teste/preiskave delovanja jeter.

Hudi kožni neželeni učinki

Pri uporabi moksifloksacina so poročali o hudih neželenih učinkih na koži (severe cutaneous adverse reactions - SCAR), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (toxic epidermal necrolysis - TEN znani tudi kot Lyell-ov sindrom), Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki bi lahko bili življenjsko ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z moksifloksacinom takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju. Če se je pri uporabi moksifloksacina pri bolniku pojavila huda reakcija, kot so Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza ali akutna generalizirana eksantemska pustuloza, se pri tem bolniku nikoli več ne sme začeti zdravljenja z moksifloksacinom.

Bolniki, nagnjeni h konvulzijam

Znano je, da kinoloni sprožijo konvulzije. Bolniki z motnjami osrednjega živčevja ali z drugimi dejavniki tveganja, ki lahko povzročijo nagnjenost h konvulzijam ali znižajo prag njihovega pojava, jih morajo uporabljati previdno. Če se pojavijo konvulzije, je treba zdravljenje z moksifloksacinom prekiniti in ustrezno ukrepati.

Dolgotrajni, onesposablajoči in potencialno ireverzibilni resni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so, neodvisno od njihove starosti in obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih neželenih učinkov, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati (mišično-skeletni sistem, živčevje, duševno zdravje in čutila). Zdravljenje z moksifloksacinom je treba prenehati takoj ob prvih znakih ali simptomih kakršnih koli resnih neželenih učinkov, bolniku pa je treba svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, ki mu je zdravilo predpisal.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so poročali o pojavu senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki se je izražala kot parestezija, hipestezija, disestezija ali oslabelelost. Bolnikom, ki se zdravijo z moksifloksacinom, je treba svetovati, da pred nadaljevanjem zdravljenja obvestijo zdravnika, če se pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečina, žarenje, zbadanje, odrevenelost ali oslabelelost, da bi preprečili nastanek potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Psihiatrične reakcije

Psihiatrične reakcije se lahko pojavijo celo po prvi uporabi kinolonov, tudi moksifloksacina. Depresija in psihotične reakcije so v zelo redkih primerih privedle do samomorilnih misli in samoogrožajočega vedenja, kot je poskus samomora (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavijo take reakcije, je treba zdravljenje z moksifloksacinom prekiniti in ustrezno ukrepati. Previdnost se priporoča pri uporabi moksifloksacina pri bolnikih s psihozo ali bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi.

Z antibiotičnim zdravljenjem povezana driska, tudi kolitis

Pri uporabi antibiotikov širokega spektra, vključno z moksifloksacinom, so poročali o driski, povezani z antibiotičnim zdravljenjem (AAD – *antibiotic-associated diarrhoea*), in o kolitisu, povezanim z antibiotičnim zdravljenjem (AAC – *antibiotic-associated colitis*), vključno s psevdomembranskim kolitisom in z drisko, povezano s *Clostridium difficile*. Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. To je pomembno upoštevati pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z moksifloksacinom ali po njem pojavi huda driska. Pri potrjeni ali domnevni AAD ali AAC je treba zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, vključno z moksifloksacinom, prekiniti in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. Hkrati je treba uvesti ukrepe za omejitev okužbe, da bi s tem zmanjšali

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

nevarnost prenosa. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so kontraindicirana pri bolnikih s hudo drisko.

Bolniki z miastenijo gravis

Pri bolnikih z miastenijo gravis je treba moksifloksacin uporabljati previdno, ker se simptomi bolezni lahko poslabšajo.

Tendinitis in ruptura kite

Tendinitis in ruptura kite (zlasti, a ne izključno, Ahilove tetive), včasih obojestransko, se lahko pojavita že v 48 urah po začetku zdravljenja s kinoloni in fluorokinoloni, o njiju pa so poročali tudi še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za tendinitis in rupturo kite je povečano pri starejših bolnikih, bolnikih z okvaro ledvic, bolnikih s presajenimi organi in pri tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Sočasni uporabi kortikosteroidov se je zato treba izogibati.

Ob prvem znaku tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje) je treba zdravljenje z moksifloksacinom prenehati in razmisliti o drugačnem zdravljenju. Prizadeto okončino ali okončine je treba ustrezno oskrbeti (npr. imobilizacija). Če se pojavijo znaki tendinopatije, se ne sme uporabiti kortikosteroidov.

Aortna anevrizma in disekcija ter regurgitacija/inkompetenca srčne zaklopke

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo, zlasti pri starejših bolnikih, in za regurgitacijo aortne in mitralne zaklopke po vnosu fluorokinolonov. Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali prirojene bolezni srčne zaklopke ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo obstoječe aortne anevrizme in/ali disekcije ali bolezni srčne zaklopke, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija

- tako za aortno anevrizmo in disekcijo kot za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. bolezni vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis) ali dodatno
- za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. vaskularne bolezni, kot so Takayasujev arteritis ali velikocelični arteritis ali znana ateroskleroza ali Sjögrenov sindrom) ali dodatno
- za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. infektivni endokarditis),

se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

Tveganje za aortno anevrizmo in disekcijo ter njuno rupturo se lahko poveča tudi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi.

Ob nenadni bolečini v trebuhu, hrbtu ali prsnem košu se bolnikom priporoča, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom na urgentnem oddelku.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč v primeru akutne dispneje, novega pojava palpitacij srca ali razvoja edema trebuha ali spodnjih okončin.

Bolniki z okvaro ledvic

Starejši bolniki z motnjami delovanja ledvic, ki ne morejo skrbeti za zadosten vnos tekočine, morajo uporabljati moksifloksacin previdno, saj lahko dehidracija poveča tveganje za odpoved ledvic.

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali kakršne koli očesne spremembe, mora bolnik takoj obiskati oftalmologa (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Disglikemija

Kot pri drugih kinolonih so pri moksifloksacinu poročali o spremembah vrednosti glukoze v krvi, kar vključuje tako hipoglikemijo kot hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8), običajno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so se sočasno zdravili s peroralnimi antidiabetiki (npr. glibenklamid) ali inzulinom. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti glukoze v krvi.

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Preprečevanje fotosenzitivnih reakcij

Ugotovili so, da kinoloni pri bolnikih povzročajo fotosenzitivne reakcije, vendar pa so s študijami dokazali, da je pri moksifloksacinu tveganje za nastanek fotosenzitivnosti manjše. Kljub temu je treba bolnikom svetovati, naj se med zdravljenjem z moksifloksacinom izogibajo bodisi UV-sevanju bodisi dolgotrajni in/ali močni sončni svetlobi.

Bolniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolniki, ki imajo pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ali pa je ta motnja prisotna v družinski anamnezi, so med zdravljenjem s kinoloni nagnjeni k hemolitičnim reakcijam, zato je treba pri teh bolnikih moksifloksacin uporabljati previdno.

Bolniki z medenično vnetno boleznijo

Pri bolnikih z zapleteno medenično vnetno boleznijo (npr. s spremljajočim tuboovarijskim ali medeničnim abscesom), pri katerih je potrebno intravensko zdravljenje, zdravljenje z zdravilom Moloxin 400 mg filmsko obložene tablete ni priporočljivo.

Medenično vnetno bolezen lahko povzroči proti fluorokinolonom odporna bakterija *Neisseria gonorrhoeae*, zato je treba moksifloksacin uporabiti empirično hkrati z drugim ustreznim antibiotikom (npr. s cefalosporinom), razen če je mogoče izključiti prisotnost proti moksifloksacinu odporne bakterije *Neisseria gonorrhoeae*. Če po treh dneh zdravljenja ni kliničnega izboljšanja, je treba znova pretehtati smiselnost zdravljenja.

Bolniki s posebnimi zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv

Klinična učinkovitost intravenske oblike moksifloksacina pri zdravljenju okužb hudih opeklin, fasciitisa in okužb diabetične noge z osteomielitisom ni bila ugotovljena.

Vpliv na biološke teste

Zdravljenje z moksifloksacinom lahko zavre rast mikobakterij in povzroči lažno negativen izvid testa na kulturo *Mycobacterium* spp. v vzorcih odvzetih pri bolnikih, ki prejemajo moksifloksacin.

Bolniki z okužbo z MRSA

Moksifloksacin se ne priporoča za zdravljenje okužb z MRSA. V primeru domnevne ali potrjene okužbe z MRSA je treba začeti zdravljenje z ustrežno protimikrobno učinkovino (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Uporaba moksifloksacina je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti (glejte poglavje 4.3) zaradi njegovih neželenih učinkov na hrustanec pri živalskih mladičih (glejte poglavje 5.3).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z zdravili

Pri sočasni uporabi moksifloksacina in drugih zdravil, ki lahko podaljšajo interval QTc, je možno, da se učinki na podaljšanje intervala QT seštevajo. Posledično se lahko poveča tveganje za ventrikularne aritmije, vključno s *torsade de pointes*. Sočasna uporaba moksifloksacina s katerim koli od naslednjih zdravil je zato kontraindicirana (glejte tudi poglavje 4.3):

- antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- antipsihotiki (npr. fenotiazini, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid),
- triciklični antidepresivi,
- nekatera protimikrobna zdravila (sakvinavir, sparfloksacin, eritromicin i.v., pentamidin, antimalariki, predvsem halofantrin),

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- nekateri antihistaminiki (terfenadin, astemizol, mizolastin),
- druga zdravila (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko znižajo vrednosti kalija (npr. diuretike Henlejeve zanke in tiazidne diuretike, odvajala in klistirje [velike odmerke], kortikosteroide, amfotericin B) ali zdravila, ki so povezana s klinično pomembno bradikardijo.

Od zaužitja moksifloksacina do uporabe zdravil, ki vsebujejo dvovalentne ali trivalentne katione (npr. antacidov, ki vsebujejo magnezij ali aluminij, tablet didanozina, sukralfata in zdravil, ki vsebujejo železo ali cink), mora miniti približno šest ur.

Sočasna uporaba aktivnega oglja in peroralnega odmerka 400 mg moksifloksacina izrazito preprečuje absorpcijo zdravila in zmanjša sistemsko uporabnost zdravila za več kot 80 %, zato ni priporočljiva (razen v primerih prevelikega odmerjanja, glejte tudi poglavje 4.9).

Po večkratnem odmerjanju moksifloksacina so se pri zdravih prostovoljcih največje koncentracije digoksina (C_{max}) povečale za približno 30 %, površina pod krivuljo (AUC) oz. najnižje vrednosti pa se niso spremenile. Ob sočasnem jemanju z digoksinom posebna previdnost ni potrebna.

V študijah, v katerih so sodelovali prostovoljci s sladkorno boleznijo, ki so sočasno peroralno dobivali moksifloksacin in glibenklamid, so ugotovili, da se je največja koncentracija glibenklamida v plazmi zmanjšala za približno 21 %. Kombinacija glibenklamida in moksifloksacina bi teoretično lahko povzročila blago in prehodno hiperglikemijo. Vendar pa opažene spremembe (v farmakokinetiki glibenklamida) niso povzročile sprememb farmakodinamičnih parametrov (vrednosti glukoze v krvi, inzulina). Med moksifloksacinom in glibenklamidom zato niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Spremembe internacionalno normaliziranega razmerja (INR)

Pri bolnikih, ki so dobivali protimikrobna zdravila, predvsem fluorokinolone, makrolide, tetracikline, kotrimoksazol in nekatere cefalosporine, so poročali o velikem številu primerov, pri katerih se je aktivnost sočasno uporabljenega peroralnega antikoagulantnega povečala. Zdi se, da so okužbe in vnetna stanja, starost in splošno stanje bolnika dejavniki tveganja. V takih okoliščinah je težko ovrednotiti, ali motnje INR povzročajo okužba ali zdravljenje. Previdnostni ukrep je bolj pogosto spremljanje INR. Če je potrebno, je treba peroralni odmerek antikoagulantnega ustrezno prilagoditi.

Klinične študije so pokazale, da ob sočasni uporabi moksifloksacina in ranitidina, probenecida, peroralnih kontraceptivov, dodatkov kalcija, parenteralno danega morfina, teofilina, ciklosporina ali itrakonazola ni interakcij.

Študije *in vitro* s človeškimi encimskim sistemom citokrom P 450 so potrdile te izsledke. Glede na te rezultate so presnovne interakcije z encimskim sistemom citokrom P 450 malo verjetne.

Interakcije s hrano

Med moksifloksacinom in hrano, vključno z mlečnimi izdelki, ni klinično pomembnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti moksifloksacina med nosečnostjo niso preučevali. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za človeka ni znano. Zaradi eksperimenti dokazanega tveganja, da fluorokinoloni povzročajo okvare hrustanca nosilnih sklepov pri še nerazvitih živalih, in zaradi reverzibilnih poškodb sklepov, o katerih so poročali pri otrocih, ki so prejeli nekatere fluorokinolone, se moksifloksacina ne sme uporabljati pri nosečnicah (glejte poglavje 4.3).

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Dojenje

Podatkov o uporabi moksifloksacina pri doječih ženskah ni na voljo. Predklinični podatki kažejo, da se majhne količine moksifloksacina izločajo v mleko. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh in z eksperimenti dokazanega tveganja, da fluorokinoloni povzročajo okvare hrustanca nosilnih sklepov pri še nerazvitih živalih, je med zdravljenjem z moksifloksacinom dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu moksifloksacina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar lahko fluorokinoloni, tudi moksifloksacin, zmanjšajo bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanja strojev zaradi vpliva na osrednje živčevje (npr. omotice; akutne, prehodne izgube vida, glejte poglavje 4.8) ali nenadne kratkotrajne nezavesti (sinkope, glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da preden začnejo voziti ali upravljati s stroji, ocenijo svoj odziv na moksifloksacin.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so naštetni neželeni učinki iz vseh kliničnih študij in iz obdobja trženja moksifloksacina v odmerku 400 mg (peroralno in sekvenčno zdravljenje), ki so razvrščeni po pogostnosti:

Razen slabosti in driske so se vsi neželeni učinki pojavili pri manj kot 3 % bolnikov.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot sledi:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	superinfekcije z odpornimi bakterijami ali glivicami (npr. kandidoza v ustih in vaginalna kandidoza)				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, levkopenija(-e), nevtropenija, trombocitopenija, trombocitemija, eozinofilija v krvi, podaljšanje protrombinskega časa/povečane vrednosti INR		povečane vrednosti protrombina/ zmanjšane vrednosti INR, agranulocitoza, pancitopenija	
Bolezni imunskega		alergijska reakcija (glejte	anafilaksa, tudi zelo redko smrtno		

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

sistema		poglavje 4.4)	nevaren šok (glejte poglavje 4.4), alergijski edem/angioedem (tudi edem grla, ki je lahko smrtno nevaren, glejte poglavje 4.4)		
Bolezni endokrinega sistema				sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	
Presnovne in prehranske motnje		hiperlipidemija	hiperglikemija, hiperurikemija	hipoglikemija, hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4)	
Psihiatrične motnje*		anksioznost, psihomotorična hiperaktivnost/ agitacija	čustvena labilnost, depresija (ki lahko v zelo redkih primerih vodi do samoogrožajočega vedenja, npr. samomorilnih misli ali poskusov samomora, glejte poglavje 4.4), halucinacije, delirij	depersonalizacija, psihotične reakcije (ki lahko vodijo do samoogrožajočega vedenja, npr. samomorilnih misli ali poskusov samomora, glejte poglavje 4.4)	
Bolezni živčevja*	glavobol, omotica	par- in disestezija, motnje okušanja (v zelo redkih primerih tudi agevzija), zmedenost in dezorientiranost, motnje spanja (pretežno nespečnost), tremor, vrtoglavica, somnolenca	hipestezija, motnje voha (tudi anozmija), nenormalne sanje, motnje pri koordinaciji (tudi motnje ravnotežja, zlasti zaradi omotice ali vrtoglavice), epileptični napadi, tudi grand mal konvulzije (glejte poglavje 4.4), motnje pozornosti, motnje govora, amnezija, periferna nevropatija in polinevropatija	hiperestezija	
Očesne bolezni*		motnje vida, tudi diplopija in zamegljen vid (zlasti med	fotofobija	prehodna izguba vida (zlasti med reakcijami osrednjega	

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

		reakcijami osrednjega živčevja, glejte poglavje 4.4)		živčevja, glejte poglavji 4.4 in 4.7), uveitis in bilateralna akutna transiluminacija šarenice (glejte poglavje 4.4)	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*			tinitus, motnje sluha, tudi gluhost (kar je navadno reverzibilno)		
Srčne bolezni**	podaljšanje intervala QT pri bolnikih s hipokaliemijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4), palpitanje, tahikardija, atrijska fibrilacija, angina pectoris	ventrikularna tahiaritmija, sinkopa (nenadna kratkotrajna nezavest)	nespecifične aritmije, <i>torsade de pointes</i> (glejte poglavje 4.4), srčni zastoj (glejte poglavje 4.4)	
Žilne bolezni**		vazodilatacija	hipertenzija, hipotenzija	vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja (tudi astma)			
Bolezni prebavil	slabost, bruhanje, bolečine v prebavilih in trebuhu, driska	zmanjšan apetit in vnos hrane, zaprtje, dispepsija, flatulenca, gastritis, povečane vrednosti amilaze	disfagija, stomatitis, kolitis, povezan z antibiotičnim zdravljenjem (tudi psevdomembranski kolitis, v zelo redkih primerih povezan s smrtno nevarnimi zapleti, glejte poglavje 4.4)		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti transaminaz	jetrna okvara (tudi povečane vrednosti LDH), povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti gamaglutamil-transferaze, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zlatenica, hepatitis (predvsem holestazni)	fulminantni hepatitis, ki lahko povzroči smrtno nevarno jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri, glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja		srbenje, izpuščaji,		bulozne kožne spremembe, npr.	akutna generalizirana

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

		koprivnica, suha koža		Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (lahko so smrtno nevarne, glejte poglavje 4.4)	eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		artralgija, mialgija	tendinitis (glejte poglavje 4.4), mišični krči, trzanje mišic, oslabelost mišic	ruptura kit (glejte poglavje 4.4), artritis, mišična rigidnost, poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	rabdomioliza
Bolezni sečil		dehidracija	okvara ledvic (tudi povečane vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina) odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*		slabo počutje (predvsem astenija ali utrujenost), boleča stanja (tudi bolečine v hrbtu, prsnem košu, medenici in udih), znojenje	edemi		

*V povezavi z uporabo kinolonov ali fluorokinolonov, v nekaterih primerih neodvisno od obstoječih dejavnikov tveganja, so poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih resnih neželenih učinkov zdravila, ki so vplivali na različne organske sisteme in čutila, včasih na več hkrati (vključno z učinki, kot so tendinitis, ruptura kite, artralgija, bolečine v okončinah, težave pri hoji, nevropatije, povezane s parestezijo, depresija, utrujenost, motnje spomina, motnje spanja ter okvara sluha, vida, okusa in vonja) (glejte poglavje 4.4).

** Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem z drugimi fluorokinoloni so poročali o zelo redkih primerih naslednjih neželenih učinkov, ki bi se prav tako lahko pojavili med zdravljenjem z moksifloksacinom: povišan intrakranialni tlak (tudi cerebralni psevdotumor), hipernatriemija, hiperkalcemija, hemolitična anemija, fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebnih ukrepov pri nenamernem prevelikem odmerjanju ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim zdravljenjem. Zaradi možnega podaljšanja intervala QT je treba delovanje srca spremljati z EKG. Sočasno jemanje aktivnega oglja in peroralnega 400 mg odmerka moksifloksacina zmanjša sistemsko uporabnost zdravila za več kot 80 %. Lahko je koristno, če se dovolj zgodaj, na začetku absorpcije zdravila uporabi aktivno oglje, saj se v primerih, ko bolnik prekomerni odmerek zaužije peroralno, prepreči prekomerno povečanje sistemske izpostavljenosti moksifloksacinu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, kinolonske protimikrobne učinkovine, oznaka ATC: J01MA14.

Mehanizem delovanja

In vitro deluje moksifloksacin na širok spekter po Gramu pozitivnih in po Gramu negativnih patogenov.

Moksifloksacin deluje baktericidno tako, da zavira oba tipa topoizomeraz II (girazo DNK in topoizomerazo IV), ki sta potrebni pri podvajanju, prepisovanju in obnavljanju bakterijske DNK. Zdi se, da C8-metoksi skupina, v primerjavi s C8-H-skupino, prispeva k večji dejavnosti in manjši selekciji odpornih mutantov po Gramu pozitivnih bakterij. Navzočnost velike bicikloaminskupine na položaju C7 ovira aktivni prehod, kar je povezano z geni *norA* ali *pmrA* v določenih po Gramu pozitivnih bakterijah.

S farmakodinamičnimi študijami so dokazali, da je stopnja baktericidnosti moksifloksacina odvisna od njegove koncentracije. Ugotovili so, da so minimalne baktericidne koncentracije (MBK) v razponu minimalnih inhibicijskih koncentracij (MIK).

Vpliv na črevesno floro pri ljudeh

Pri prostovoljcih so po peroralnem jemanju moksifloksacina opazili naslednje spremembe v črevesni flori: število bakterij iz vrst *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. in *Klebsiella* spp. se je zmanjšalo, prav tako tudi število anaerobov *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. in *Peptostreptococcus* spp. Število bakterij *Bacteroides fragilis* se je povečalo. Te spremembe so se normalizirale v dveh tednih.

Mehanizem odpornosti

Mehanizmi odpornosti, ki inaktivirajo peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide in tetracikline ne vplivajo na protimikrobno aktivnost moksifloksacina. Drugi mehanizmi odpornosti,

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

npr. ovire prepustnosti (pogosto pri *Pseudomonas aeruginosa*) in mehanizmi prehoda, pa lahko vplivajo tudi na občutljivost za moksifloksacin.

Odpornost proti moksifloksacinu *in vitro* je pridobljena postopoma, in sicer s tarčnimi mutacijami v obeh tipih topoizomeraz II, girazi DNK in topoizomerazi IV. Moksifloksacin je slab substrat za mehanizme aktivnega prehoda v po Gramu pozitivnih organizmih.

Opazili so navzkrižno odpornost z drugimi fluorokinoloni. Ker pa pri nekaterih po Gramu pozitivnih bakterijah moksifloksacin s podobnim učinkom zavira tako topoizomerozo II kot topoizomerozo IV, so take bakterije lahko občutljive za moksifloksacin, čeprav so proti drugim kinolonom odporne.

Mejne vrednosti

Klinične mejne vrednosti MIK in mejne vrednosti pri disk-difuzijski metodi za moksifloksacin (EUCAST) (01.01.2014)

Organizem	Občutljiv	Odporen
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l ≤ 22 mm
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	≥ 0,5 mg/l ≤ 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
mejne vrednosti za nespecifične vrste*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

*Mejne vrednosti za nespecifične vrste so določili zlasti na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov in so neodvisne od MIK za specifične vrste. Uporabljajo se samo za vrste, pri katerih mejne vrednosti niso bile določene, in se ne uporabljajo za vrste, pri katerih še niso določili merila.

Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Predvsem pri zdravljenju hudih okužb so zaželeni lokalni podatki o odpornosti. Kjer je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb dvomljiva, se je nujno treba posvetovati s strokovnjakom.

Splošno občutljive vrste

Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (občutljivi za meticilin)

Streptococcus agalactiae (skupina B)

Streptococcus milleri group* (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

SmPCPIL158888_2

05.11.2020 – Updated: 18.01.2021

Page 13 of 18

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<p><i>Streptococcus pyogenes</i>* (skupina A) <i>Streptococcus</i> skupine <i>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>)</p>
<p><u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>* <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*</p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>“Drugi” mikroorganizmi</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>*</p>
<p>Vrste, pri katerih je zdravljenje zaradi pridobljene odpornosti lahko vprašljivo</p>
<p><u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i>* <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i> (odporni proti meticilinu)⁺</p>
<p><u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</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>*</p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i>* <i>Peptostreptococcus</i> spp.*</p>
<p>Po naravi odporni organizmi</p>
<p><u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p>*Učinek na občutljive seve so zadovoljivo dokazali v kliničnih študijah pri odobrenih kliničnih indikacijah. #ESBL-pozitivni sevi so navadno odporni proti fluorokinolonom +stopnja odpornosti > 50 % v eni državi ali več državah</p>

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Moksifloksacin se po peroralni uporabi absorbira hitro in skoraj v celoti. Absolutna biološka uporabnost je približno 91 %.

Farmakokinetika je linearna po zaužitju enkratnega odmerka v razponu od 50 mg do 800 mg in med desetdnevnim jemanjem do 600 mg enkrat na dan. Koncentracija je največja pol do štiri ure po zaužitju 400 mg odmerka in znaša 3,1 mg/l. Največja plazemska koncentracija v dinamičnem ravnovesju (400 mg enkrat na dan) je 3,2 mg/l, najmanjša pa 0,6 mg/l. V dinamičnem ravnovesju je izpostavljenost v intervalu odmerjanja približno za 30 % večja kot po prvem odmerku.

Porazdelitev

SmPCPIL158888_2	05.11.2020 – Updated: 18.01.2021	Page 14 of 18
JAZMP-IB/024/G-19.02.2021		

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Moksifloksacin se po ekstravaskularnem prostoru hitro razporedi. Po dajanju 400 mg odmerka je AUC 35 mg h/l. Volumen porazdelitve v dinamičnem ravnovesju (V_{ss}) je približno 2 l/kg. V poskusih *in vitro* in *ex vivo* so dokazali, da se ne glede na koncentracijo zdravila na plazemske beljakovine veže približno 40 do 42 % učinkovine. Moksifloksacin se v glavnem veže na serumske albumine.

Po zaužitju enkratnega 400 mg odmerka moksifloksacina so opazili naslednje največje koncentracije (geometrijsko povprečje):

Tkivo	Koncentracija	Razmerje tkivo : plazma
plazma	3,1 mg/l	-
slina	3,6 mg/l	0,75–1,3
tekočina v vnetnem mehurčku na koži	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
bronhialna sluznica	5,4 mg/kg	1,7–2,1
alveolni makrofagi	56,7 mg/kg	18,6–70,0
epitelijska tekočina	20,7 mg/l	5–7
maksilarni sinus	7,5 mg/kg	2,0
etmoidni sinus	8,2 mg/kg	2,1
nosni polipi	9,1 mg/kg	2,6
intersticijska tekočina	1,0 ² mg/l	0,8–1,4 ^{2,3}
ženske genitalije*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

*intravenska aplikacija v enkratnem odmerku 400 mg

¹10 ur po zaužitju

²koncentracija nevezane učinkovine

³3 ure do 36 ur po odmerku

⁴na koncu infundiranja

Biotransformacija

Moksifloksacin se biotransformira v II. fazi, izloča pa se s sečem in z žolčem/blatom, in sicer kot nespremenjeno zdravilo, pa tudi v obliki žveplove spojine (M1) in glukuronida (M2). M1 in M2 sta edina pomembna presnovka pri ljudeh, oba pa sta mikrobiološko neaktivna.

V kliničnih študijah I. faze in v študijah *in vitro* niso opazili presnovnih farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili, ki se biotransformirajo v I. fazi z encimskim sistemom citokrom P 450. Znakov oksidacijske presnove ni bilo.

Izločanje

Povprečna končna razpolovna doba izločanja moksifloksacina iz plazme je približno 12 ur. Dejanski povprečni skupni očistek iz telesa po odmerku 400 mg je 179 do 246 ml/min. Ledvični očistek je približno 24 do 53 ml/min, kar kaže na delno tubulno reabsorpcijo zdravila v ledvicah.

Po zaužitju 400 mg odmerka se s sečem (približno 19 % nespremenjenega zdravila, približno 2,5 % v obliki M1 in približno 14 % v obliki M2) in z blatom (približno 25 % nespremenjenega zdravila, približno 36 % v obliki M1, v obliki M2 se ne izloča) izloči približno 96 % učinkovine.

Pri sočasni uporabi moksifloksacina in ranitidina ali probenecida se ledvični očistek prvotne učinkovine ni spremenil.

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Starejši in bolniki z majhno telesno maso

Pri zdravih prostovoljcih z majhno telesno maso (npr. ženskah) in starejših prostovoljcih so opazne večje plazemske koncentracije.

Okvara ledvic

Farmakokinetika moksifloksacina ni bistveno drugačna pri bolnikih z okvaro ledvic (tudi če imajo očistek kreatinina $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Z oslavitvijo delovanja ledvic se koncentracije presnovka M2 (glukoronida) povečajo do 2,5-krat (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Okvara jeter

Na podlagi do sedaj opravljenih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter (Child-Pugh A, B) ni mogoče dokazati, ali obstajajo kakršne koli razlike v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri okvari jeter je posledično večja izpostavljenost M1 v plazmi, medtem ko je izpostavljenost nespremenjenemu zdravilu primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih prostovoljcih. Klinične izkušnje z uporabo moksifloksacina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter so pomanjkljive.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke na krvotvorni sistem (blago zmanjšanje števila eritrocitov in trombocitov) so opazili pri podganah in opicah. Kot pri drugih kinolonih so tudi pri moksifloksacinu opazili hepatotoksičnost (povečane vrednosti jetrnih encimov in vakuolna degeneracija) pri podganah, opicah in psih. Pri opicah deluje toksično na osrednje živčevje (konvulzije). Te učinke so opazili šele po zdravljenju z velikimi odmerki moksifloksacina ali po daljšem zdravljenju.

V študijah *in vitro* so na bakterijah in v celicah sesalcev ugotovili, da moksifloksacin tako kot drugi kinoloni deluje genotoksično. Ker se te učinke lahko razloži z interakcijo z bakterijsko girazo in – pri večjih koncentracijah – z interakcijo s topoizomerozo II v celicah sesalcev, se lahko domneva, kolikšna je mejna koncentracija za pojav genotoksičnosti. V *in vivo* testih genotoksičnosti kljub uporabi zelo velikih odmerkov moksifloksacina niso ugotovili. Tako se lahko pri človeku ob uporabi terapevtskih odmerkov zagotovi zadovoljiv varnostni prag. V iniciacijsko promocijski študiji na podganah niso ugotovili kancerogenega delovanja moksifloksacina.

Veliko kinolonov je fotoreaktivnih in lahko povzroči fototoksičnost, fotomutagenost in fotokancerogenost. Nasprotno pa so v obsežnem programu *in vitro* ter *in vivo* študij dokazali, da moksifloksacin nima fototoksičnih in fotogenotoksičnih lastnosti. Drugi kinoloni so v enakih pogojih imeli omenjene učinke.

Moksifloksacin v velikih koncentracijah zavira hitro komponento zapoznelega rektifikacijskega dotoka kalija v srce in lahko povzroči podaljšanje intervala QT. V toksikoloških študijah na psih, pri katerih so uporabili peroralne odmerke $\geq 90 \text{ mg/kg}$, je vrednost plazemskih koncentracij znašala $\geq 16 \text{ mg/l}$, kar je povzročilo podaljšanje intervala QT, ne pa tudi aritmij. Šele po zelo velikem kumulativnem intravenskem odmerku, 50-krat večjem od odmerka pri ljudeh ($> 300 \text{ mg/kg}$), zaradi katerega je bila plazemska koncentracija $\geq 200 \text{ mg/l}$ (več kot 40-krat večja od terapevtske), so opazili pojav reverzibilnih, ventrikularnih aritmij, ki niso bile usodne.

Znano je, da kinoloni povzročajo poškodbe hrustanca nosilnih sklepov pri še nerazvitih živalih. Najmanjši peroralni odmerek moksifloksacina, ki je pri pasjih mladičih deloval toksično na sklepe, je bil štirikrat večji od največjega priporočenega terapevtskega odmerka 400 mg , izraženega v mg/kg (ob predpostavki, da je telesna masa 50 kg), plazemske koncentracije pa so bile dva- do trikrat večje od plazemskih koncentracij po uporabi maksimalnih terapevtskih odmerkov.

V toksikoloških študijah na podganah in opicah (ki so odmerke dobivale do šest mesecev) se okultotoksično tveganje ni pojavilo. Pri psih, ki so dobivali velike peroralne odmerke ($\geq 60 \text{ mg/kg}$), zaradi česar so plazemske koncentracije znašale $\geq 20 \text{ mg/l}$, se je spremenil elektroretinogram, v posameznih primerih pa se je pojavila atrofija mrežnice.

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah, kuncih in opicah so pokazale, da moksifloksacin prehaja skozi posteljico. Študije na podganah (p.o. in i.v.) in opicah (p.o.) niso pokazale teratogenih učinkov ali zmanjšanja plodnosti po uporabi moksifloksacina. Opazili so, da se je pri plodovih kuncev nekoliko povečala pojavnost malformacij vretenc in reber, vendar le pri odmerku, ki je bil povezan s hudo toksičnostjo pri materi (20 mg/kg i.v.). Če je bila plazemska koncentracija enaka kot pri človeku pri terapevtskih odmerkih, se je pri opicah in kuncih povečala pojavnost splavov. Po uporabi odmerkov, ki so bili 63-krat večji od največjih priporočenih (v mg/kg), s plazemskimi koncentracijami, ki so bile znotraj terapevtskih odmerkov za človeka, so pri podganah opazili zmanjšano telesno maso plodov, več mladičev se je skotilo mrtvih, brejost je trajala nekoliko dlje časa in povečala se je spontana aktivnost nekaterih mladičev (samčkov in samičk).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza 6 mPa·s
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-Al folija): 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 ali 120 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1.3.1	Moxifloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01048/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 6. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 10. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 2. 2021