

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Avelox 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 steklenica ali 1 vreča z 250 ml raztopine vsebuje 400 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.

1 ml vsebuje 1,6 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

250 ml raztopine za infundiranje vsebuje 787 mg (34 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

bistra, rumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Avelox je indicirano za zdravljenje:

- pljučnice, pridobljene v domačem okolju (CAP)
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv (cSSSI)

Moksifloksacin se lahko uporablja samo, če uporaba protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb, ni primerna.

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 400 mg moksifloksacina, infundiran enkrat na dan.

Začetno intravensko zdravljenje se lahko nadaljuje s peroralnim zdravljenjem, s tabletami po 400 mg moksifloksacina, če je klinično indicirano.

V kliničnih študijah je večina bolnikov prešla na peroralno zdravljenje v 4 dneh (CAP) ali 6 dneh (cSSSI). Priporočeno skupno trajanje intravenskega in peroralnega zdravljenja je 7 do 14 dni za CAP in 7 do 21 dni za cSSSI.

Okvara ledvic/jeter

Bolnikom z blago do hudo okvaro ledvic ali bolnikom na kronični dializi (hemodializi in kontinuirani ambulantni peritonealni dializi) odmerka ni treba prilagajati (za podrobnosti glejte poglavje 5.2). Podatkov o bolnikih z motenim delovanjem jeter je malo (glejte poglavje 4.3).

Druge posebne skupine

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

Pediatrična populacija

Moksifloksacin je kontraindiciran pri otrocih in mladostnikih v obdobju rasti. Varnost in učinkovitost moksifloksacina pri otrocih in mladostnikih nista dokazana (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za intravensko uporabo; **neprekinjeno infundiranje naj traja 60 minut** (glejte tudi poglavje 4.4).

Če je indicirano, se raztopino za infundiranje lahko daje s pomočjo T-cevke, skupaj s kompatibilnimi raztopinami za infundiranje (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na moksifloksacin, druge kinolonske antibiotike ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- bolniki, mlajši od 18 let
- bolniki z boleznijo/težavami kit v anamnezi, povezano z zdravljenjem s kinoloni

Tako v predkliničnih preskušanjih kot tudi v preskušanjih pri ljudeh so med zdravljenjem z moksifloksacinom opazili spremembe v elektrofiziologiji srca (npr. podaljšan interval QT). Zaradi varnosti je uporaba moksifloksacina kontraindicirana pri bolnikih s/z:

- prirojenim ali dokazano pridobljenim podaljšanjem intervala QT,
- motnjami elektrolitskega ravnotežja, zlasti z nezdravljeno hipokaliemijo,
- klinično pomembno bradikardijo,
- klinično pomembnim srčnim popuščanjem in zmanjšano iztisno frakcijo levega prekata,
- simptomatskimi aritmijami v anamnezi.

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

Zaradi omejenih kliničnih podatkov je uporaba moksifloksacina kontraindicirana tudi pri bolnikih z motenim delovanjem jeter (Child Pugh C) in pri bolnikih s povečanimi vrednostmi transaminaz (ki so več kot petkrat večje od normalnih).

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).

Ovrednotiti je treba koristi zdravljenja z moksifloksacinom (predvsem pri manj hudih okužbah) 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. Podaljšanje intervala QT se lahko poveča s povečanjem plazemskih koncentracij zaradi hitrega intravenskega infundiranja. Infundiranje zato ne sme trajati manj kot je priporočeno (60 minut) in intravenskega odmerka 400 mg enkrat na dan se ne sme preseči. Za podrobnosti glejte spodnja opozorila in poglavji 4.3 in 4.5.

Zdravljenje z moksifloksacinom je treba prenehati, če se med zdravljenjem pojavijo znaki in simptomi, ki so lahko povezani s srčno aritmijo, z ali brez EKG sprememb.

Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s kakršnim koli stanjem, ki povečuje nagnjenost za srčne aritmije (npr. akutna miokardna ishemija), ker se lahko poveča tveganje za pojav ventrikularne aritmije (vključno *torsades de pointes*) in srčni zastoj. Glejte tudi poglavje 4.3 in 4.5. Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila za zmanjševanje vrednosti kalija. Glejte tudi poglavji 4.3 in 4.5.

Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, povezana s klinično pomembno bradikardijo. Glejte tudi poglavje 4.3.

Bolnice in starejši bolniki so lahko bolj občutljivi za zdravila, ki podaljšajo interval QTc kot je npr. moksifloksacin, zato je pri uporabi potrebna posebna previdnost.

Preobčutljivost/alergijske reakcije

Poročali so o preobčutljivostnih in alergijskih reakcijah na fluorokinolone (tudi moksifloksacin) po prvi uporabi. Anafilaktične reakcije lahko privedejo do življenjsko ogrožajočega 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 odpoved jeter (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.8). Če se razvijejo znaki in simptomi fulminantne jetrne bolezni (npr. hitro napredovala astenija povezana z zlatenico, temnim sečem, nagnjenostjo h krvavitvam ali jetrno encefalopatijo), je treba bolnikom svetovati, da se pred nadaljevanjem zdravljenja posvetujejo z zdravnikom.

Pri bolnikih s sumom na moteno delovanje jeter je treba opraviti teste/preiskave o delovanju jeter.

Hude bulozne kožne spremembe

Pri uporabi moksifloksacina so poročali o buloznih kožnih spremembah, npr. Stevens-Johnsonovem sindromu ali toksični epidermalni nekrolizi (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da se v primeru pojava sprememb na koži in/ali sluznici, pred nadaljevanjem zdravljenja takoj posvetujejo z zdravnikom.

Bolniki nagnjeni k epileptičnim napadom

Znano je, da kinoloni povzročajo epileptične napade. Bolniki z motnjami osrednjega živčevja ali s prisotnimi dejavniki tveganja, ki lahko povečajo nagnjenost k epileptičnim napadom ali znižajo prag zanje, jih morajo uporabljati previdno. Če se pojavijo epileptični napadi, je treba zdravljenje z moksifloksacinom prenehati 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 primerih senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki se je izražala kot parestezija, hipestezija, disestezija ali šibkost. Bolnikom, ki se zdravijo z moksifloksacinom, je treba svetovati, da morajo pred nadaljevanjem zdravljenja obvestiti zdravnika, če se pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečina, žarenje, mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost, da se prepreči razvoj potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Psihiatrične reakcije

Psihiatrične reakcije se lahko pojavijo celo po prvi uporabi kinolonov, tudi moksifloksacina. V zelo redkih primerih lahko depresija ali psihotične reakcije privedejo do samomorilnih misli in samopoškodbenega vedenja, npr. poskus samomora (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavijo take reakcije, je treba zdravljenje z moksifloksacinom prenehati in ustrezno ukrepati. Pri bolnikih s psihozo ali bolnikih s psihiatričnimi boleznimi v anamnezi se pri uporabi moksifloksacina priporoča previdnost.

Z antibiotičnim zdravljenjem povezana driska, tudi kolitis

V povezavi z uporabo antibiotikov širokega spektra, vključno z moksifloksacinom, so poročali o driski, povezani z antibiotičnim zdravljenjem (AAD - *antibiotic associated diarrhoea*), o kolitisu, povezanim z antibiotičnim zdravljenjem (AAC - *antibiotic associated colitis*), vključno z psevdomembranskim kolitisom, in o driski, povezani s *Clostridium difficile*. Resnost obolenja je lahko od blage driske do usodnega kolitisa. To je pomembno upoštevati pri bolnikih, pri katerih se huda driska pojavi med uporabo moksifloksacina ali po njej. Pri potrjeni ali domnevni AAD ali AAC, je treba zdravljenje s protibakterijskimi zdravili, vključno z moksifloksacinom, prenehati in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. Hkrati je treba zagotoviti ustrezen nadzor, da bi s tem zmanjšali tveganje za prenos okužbe. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo 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 kit

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 (glejte poglavji 4.3 in 4.8). 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

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo po vnosu fluorokinolonov, zlasti pri starejši populaciji.

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. Marfanov sindrom, vaskularna oblika Ehlers-Danlosovega sindroma, Takayasujev arteritis, velikocelični arteritis, Behçetova bolezen, hipertenzija, znana ateroskleroza), se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

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

Bolniki z okvaro ledvic

Starejši bolniki z motenim delovanjem ledvic, ki ne morejo skrbeti za zadosten vnos tekočine, morajo moksifloksacin uporabljati previdno. Dehidracija lahko poveča tveganje za odpoved ledvic.

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali kakršen koli učinek na oči, mora bolnik takoj obiskati oftalmologa (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Disglikemija

Kot pri drugih kinolonih so tudi pri uporabi moksifloksacina 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. sulfonilsečnina) ali z insulinom. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri diabetičnih bolnikih je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti glukoze v krvi.

Zaščita pred fotosenzitivnimi reakcijami

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 pa je treba bolnikom svetovati, naj se med zdravljenjem z moksifloksacinom izogibajo bodisi UV-sevanju bodisi pretirani in/ali močni sončni svetlobi.

Bolniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Ker so bolniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ali pa s to motnjo v družinski anamnezi, med zdravljenjem s kinoloni nagnjeni k hemolitičnim reakcijam, morajo moksifloksacin uporabljati previdno.

Vnetje periarterialnega tkiva

Moksifloksacin raztopina za infundiranje je namenjena samo za intravensko uporabo. Ker so v predkliničnih študijah dokazali vnetje periarterialnega tkiva, ki se je pojavilo, če so zdravilo infundirali intraarterialno, se je treba temu načinu dajanja izogibati.

Bolniki s posebnimi cSSSI (zapletene okužbe kože in mehkih tkiv)

Klinična učinkovitost moksifloksacina pri zdravljenju okužb hudih opeklin, fasciitisa in okužb diabetičnega stopala z osteomielitisom ni bila dokazana.

Vpliv na biološke teste

Zdravljenje z moksifloksacinom lahko zavre rast mikobakterij in povzroči lažno negativen izvid testa na kulture *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 z ustreznim učinkovitim protibakterijskim zdravljenjem (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).

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 787 mg (približno 34 mmol) natrija na steklenico z 250 ml raztopine za infundiranje, kar je enako 39,35 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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, ne moremo izključiti aditivnega učinka na podaljšanje intervala QT. Ta učinek 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, pimoqid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- triciklični antidepresivi
- nekatera protimikrobna zdravila (sakvinavir, sparfloksacin, eritromicin IV, pentamidin, antimalariki, predvsem halofantrin)
- nekateri antihistaminiki (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- drugi (cisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko zmanjšajo vrednosti kalija (npr. diuretiki Henlejeve zanke in tiazidni diuretiki, odvajala in klistirji (veliki odmerki), kortikosteroidi, amfotericin B) ali zdravila, ki so povezana s klinično pomembno bradikardijo.

Po večkratnem odmerjanju moksifloksacina so se pri zdravih prostovoljcih največje koncentracije digoksina (C_{max}) povečale za približno 30 %, površina pod krivuljo (AUC) oz. najmanjše 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 farmakokinetične spremembe (ki veljajo za glibenklamid) niso povzročile sprememb farmakodinamičnih parametrov (vrednosti glukoze v krvi, inzulin). Med moksifloksacinom in glibenklamidom zato niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Spremembe internacionalnega normaliziranega razmerja (INR)

Pri bolnikih, ki so dobivali protibakterijska zdravila, predvsem fluorokinolone, makrolide, tetracikline, kotrimoksazol in nekatere cefalosporine, so poročali o velikem številu primerov, pri katerih se je aktivnost 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 povzročata okužba ali zdravljenje. Previdnostni ukrep bi bil bolj pogosto spremljanje INR. Če je potrebno, je treba peroralni odmerek antikoagulantnega ustrezno prilagoditi.

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

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

Interakcije s hrano

Pomembnejših interakcij moksifloksacina s hrano (vključno z mlečnimi izdelki) ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti moksifloksacina med nosečnostjo niso preučevali. Študije na živalih so pokazale, da moksifloksacin vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za človeka ni znano. Zaradi z eksperimenti dokazanega tveganja, da moksifloksacin povzroča okvare hrustanca nosilnih sklepov nerazvitih živali in reverzibilne poškodbe sklepov, o katerih so poročali pri otrocih, ki so prejeli nekatere fluorokinolone, se moksifloksacina ne sme uporabljati pri nosečnicah (glejte poglavje 4.3).

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 nerazvitih živali, 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. omotica; akutna, prehodna izguba vida, glejte poglavje 4.8) ali nenadne kratkotrajne izgube zavesti (sinkopa, 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 naštet neželene učinki zdravila, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja moksifloksacina v odmerku 400 mg na dan (intravenska ali peroralna uporaba – samo intravenska, sekvenčno intravenska/peroralna in peroralna uporaba) in so razvrščeni po pogostnosti.

Vsi neželeni učinki (razen slabosti in driske) so se pojavili pri manj kot 3 % bolnikov.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost je opredeljena kot sledi:

- 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 ($< 1/10.000$)

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni	superinfekcije z odpornimi bakterijami ali glivicami (npr. kandidoza v ustih in vaginalna kandidoza)			
Bolezni krvi in limfatičnega		anemija, levkopenija,		povečane vrednosti

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
sistema		nevtropenija, trombotopenija, trombocitemija, eozinofilija v krvi, podaljšanje protrombinskega časa/povečane vrednosti INR		protrombina/ zmanjšane vrednosti INR, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema		alergijska reakcija (glejte poglavje 4.4)	anafilaksa (tudi zelo redko življenjsko ogrožajoč šok, glejte poglavje 4.4), alergijski edem/angioedem (tudi edem grla, ki je lahko življenjsko ogrožajoč, glejte poglavje 4.4)	
Presnovne in prehranske motnje		hiperlipidemija	hiperglikemija, hiperurikemija	hipoglikemija
Psihiatrične motnje*		anksioznost, psihomotorična hiperaktivnost, agitacija	čustvena labilnost, depresija (v zelo redkih primerih potencialno samopoškodbeno vedenje, npr. samomorilne misli ali poskusi samomora, glejte poglavje 4.4), halucinacije	depersonalizacija, psihotične reakcije (potencialno samopoškodbeno vedenje, npr. samomorilne misli ali poskusi samomora, glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja*	glavobol, omotica	par- in disestezijska, motnje okušanja (v zelo redkih primerih tudi agevzija), zmedenost in dezorientiranost, motnje spanja (pretežno insomnija), tremor, vrtoglavica, somnolenca	hipoestezijska, motnje vožnje (tudi anozmija), nočne more, motnje koordinacije (tudi motnje ravnotežja, predvsem zaradi omotice ali vrtoglavice), epileptični napadi (tudi grand mal konvulzije, glejte poglavje 4.4), motnje pozornosti, motnje govora, amnezija, periferna nevropatija in polinevropatija	hiperestezijska
Očesne bolezni*		motnje vida; tudi	fotofobija	prehodna izguba

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
		diplopija in zamegljen vid (predvsem pri reakcijah osrednjega živčevja, glejte poglavje 4.4)		vida (predvsem pri reakcijah osrednjega živčevja, glejte poglavji 4.4 in 4.7), uveitis in bilateralna akutna transiluminacija šarenice (glejte poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*			zvonjenje v ušesih, okvare sluha, tudi gluhost (ponavadi reverzibilno)	
Srčne bolezni	podaljšanje intervala QT pri bolnikih s hipokaliemijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4), palpitacije, 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	navzea, bruhanje, bolečine v želodcu 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 z življenjsko ogrožajočimi zapleti, glejte poglavje 4.4)	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti transaminaz	okvara jeter (tudi povečane vrednosti LDH), povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti gama glutamil-transferaze, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zlatenica, hepatitis (predvsem holestazni)	fulminantni hepatitis, ki lahko povzroči življenjsko ogrožajočo odpoved jeter (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja		srbenje, osip, koprivnica, suha koža		bulozne kožne spremembe, npr. Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza, ki je lahko življenjsko ogrožajoča (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		artralgija, mialgija	tendinitis (glejte poglavje 4.4), mišični krči, trzanje mišic, šibkost mišic	ruptura kit (glejte poglavje 4.4), artritis, mišična rigidnost, poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)
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*	reakcije na mestu injiciranja in infundiranja	slabo počutje (predvsem astenija ali utrujenost), bolečine (tudi bolečine v hrbtu, prsnem košu, medenici in okončinah), znojenje, (trombo-) flebitis na mestu infundiranja	edemi	

*V povezavi z uporabo kinolonov ali fluorokinolonov, v nekaterih primerih neodvisno od obstoječih dejavnikov tveganja, 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 tendonitis, 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).

V nadaljevanju so naštetih neželeni učinki, ki so se v podskupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z intravensko obliko zdravila, (ki so imeli ali pa niso imeli sekvenčno zdravljenje), pojavili pogosteje:

Pogosti: povečane vrednosti gama glutamiltransferaze
Občasni: ventrikularne tahiaritmije, hipotenzija, edem, kolitis povezan z antibiotičnim zdravljenjem (tudi psevdomembranski kolitis, v zelo redkih primerih povezan s življenjsko ogrožajočimi zapleti, glejte poglavje 4.4), epileptični napadi (tudi grand mal konvulzije, glejte poglavje 4.4), halucinacije, okvara ledvic (tudi povečane vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina), odpoved ledvic (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 tudi med zdravljenjem z moksifloksacinom: povišan intrakranialni tlak (tudi cerebralni psevdotumor), hipernatriemija, hiperkalcemija, hemolitična anemija, rabdomioliza, fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Posebni ukrepi pri nenamerno prevelikem odmerjanju ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim zdravljenjem. Zaradi možnega podaljšanja intervala QTc je treba delovanje srca spremljati z EKG. Sočasna uporaba aktivnega oglja in peroralnega ali intravenskega odmerka moksifloksacina (400 mg) zmanjša sistemsko uporabnost zdravila za več kot 80 % oz. 20 %. Če se med absorpcijo zdravila dovolj zgodaj uporabi aktivno oglje, je to lahko koristno, 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: kinolonske protimikrobne učinkovine, fluorokinoloni,
oznaka ATC: J01MA14

Mehanizem delovanja

Moksifloksacin zavira bakterijska tipa topoizomeraz II (DNK girazo in topoizomerazo IV), ki sta potrebni pri podvajanju, prepisovanju in obnavljanju bakterijske DNK.

FK/FD (farmakokinetika/farmakodinamika)

Baktericidnost fluorokinolonov je odvisna od njihovih koncentracij. Farmakodinamične študije s fluorokinoloni na okuženih živalih in preskušanja pri ljudeh so pokazala, da je razmerje AUC₂₄/MIK primarni pokazatelj učinkovitosti.

Mehanizem odpornosti

Odpornost na fluorokinolone se lahko pojavi zaradi mutacij v DNK girazi in topoizomerazi IV. Drugi mehanizmi so lahko prekomerno izraženi mehanizmi prehoda, neprepustnost in zaščita DNK giraze s pomočjo proteinov. Med moksifloksacinom in drugimi fluorokinoloni se lahko pričakuje navzkrižno odpornost.

Mehanizmi odpornosti, ki so značilni za protibakterijska zdravila iz drugih skupin, ne vplivajo na protibakterijsko aktivnost moksifloksacina.

Mejne vrednosti

Klinične mejne vrednosti MIK in mejne vrednosti pri disk-difuzijski metodi za moksifloksacin (EUCAST) (01.01.2012):

organizem	občutljiva	odporna
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 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
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> *+ <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus</i> skupine <i>milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> in <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <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>)
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>

<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>anaerobni mikroorganizmi</u>
<i>Prevotella</i> spp.
<u>drugi mikroorganizmi</u>
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko vprašljiva
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> *
<i>Enterococcus faecium</i> *
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *#
<i>Proteus mirabilis</i> *
<u>anaerobni mikroorganizmi</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> *
odporni organizmi
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Učinek so zadovoljivo dokazali v kliničnih študijah.
+ Pri protit meticilinu odpornem <i>S. aureus</i> obstaja verjetnost, da je odporen tudi proti fluorokinolonom. Pri protit meticilinu odpornem <i>S. aureus</i> so poročali o > 50 % stopnji odpornosti na moksifloksacin.
#ESBL-pozitivni sevi so navadno tudi odporni na fluorokinolone.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Po enkratni enourni infuziji 400 mg so največje koncentracije v plazmi (približno 4,1 mg/l) opazili na koncu infundiranja, kar je v povprečju predstavljalo približno 26 % povečanje glede na koncentracije, ki so jih opazili po peroralni uporabi (3,1 mg/l). Vrednost AUC (približno 39 mgh/l), dosežena po intravenski uporabi, je le malce večja od koncentracije, ki so jo opazili po peroralni uporabi (35 mgh/l), kar je v skladu z absolutno biološko uporabnostjo, ki je približno 91 %.

Pri intravenski uporabi moksifloksacina bolnikom odmerkov ni treba prilagajati glede na starost ali spol.

Farmakokinetika je linearna po zaužitju enkratnega odmerka v razponu od 50 do 1200 mg, enkratnem intravenskem odmerku do največ 600 mg, in med desetdnevni jemanjem do 600 mg enkrat na dan.

Porazdelitev

Moksifloksacin se po ekstravaskularnem prostoru hitro porazdeli. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (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.

Največja koncentracija 5,4 mg/kg oziroma 20,7 mg/l (geometrijska sredina) sta doseženi v sluznici bronhijev oziroma v epitelijski tekočini, 2,2 uri po peroralnem odmerku. Ustrezno največja koncentracija v alveolarnih makrofagih je 56,7 mg/kg. V tekočini kožnih mehurjev je bila 10 ur po intravenski aplikaciji koncentracija 1,75 mg/l. V intersticijski tekočini je koncentracija nevezane

učinkovine glede na čas podobna kot v plazmi. Največja koncentracija nevezane učinkovine 1,0 mg/l (geometrijska sredina) je bila dosežena približno 1,8 ure po intravenski uporabi.

Biotransformacija

Moksifloksacin se biotransformira v II. fazi, izloča pa se s sečem (približno 40 %) in žolčem/blatom (približno 60 %), 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.

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. Po intravenskem infundiranju 400 mg se je s sečem izločilo približno 22 % nespremenjene učinkovine, z blatom pa približno 26 %. Po intravenski uporabi se je izločilo približno 98 % učinkovine (nespremenjena učinkovina in presnovki). Ledvični očistek je približno 24 do 53 ml/min, kar kaže na delno tubulno reabsorpcijo zdravila v ledvicah. Sočasna uporaba moksifloksacina in ranitidina ali probenecida ne vpliva na ledvični očistek matične učinkovine.

Okvara ledvic

Farmakokinetika moksifloksacina se pri bolnikih z okvaro ledvic (tudi z očistkom kreatinina > 20 ml/min/1,73 m²) pomembno ne razlikuje. S slabšanjem delovanja ledvic se koncentracije presnovka M2 (glukoronid) povečajo do 2,5-krat (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Okvara jeter

Na podlagi do sedaj opravljenih farmakokinetičnih študijah pri bolnikih z okvaro jeter (Child-Pugh A, B), ni mogoče dokazati, ali obstajajo kakršne koli razlike v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Moteno delovanje jeter so povezovali z izpostavljenostjo večjim plazemskim koncentracijam M1, medtem ko je bila izpostavljenost nespremenjenemu zdravilu primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih prostovoljcih. Izkušnje o klinični uporabi moksifloksacina pri bolnikih z motenim delovanjem jeter so pomanjkljive.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V običajnih študijah s ponovljenimi odmerki je moksifloksacin pokazal hematološko toksičnost in hepatotoksičnost pri glodalcih in ne-glodalcih. Pri opicah so opazili toksične učinke na osrednje živčevje. Te učinke so opazili šele po zdravljenju z velikimi odmerki moksifloksacina ali po podaljšanem zdravljenju.

Pri psih, ki so dobivali velike peroralne odmerke (≥ 60 mg/kg), zaradi česar so bile plazemske koncentracije ≥ 20 mg/l, se je spremenil elektroretinogram, v posameznih primerih pa se je pojavila atrofija mrežnice.

Ugotovitve, ki nakazujejo sistemsko toksičnost po intravenski uporabi, so bile najbolj izrazite, ko so moksifloksacin dali kot bolusno injekcijo (45 mg/kg), niso pa jih opazili, če so moksifloksacin (40 mg/kg) počasi infundirali (infundiranje je trajalo 50 minut).

Po intraarterijski injekciji so opazili vnetne spremembe na periarterialnem mehkem tkivu, zato se je treba intraarterialni uporabi moksifloksacina izogibati.

V študijah *in vitro* so na bakterijah in v celicah sesalcev ugotovili, da moksifloksacin deluje genotoksično. V *in vivo* testih genotoksičnosti kljub uporabi zelo velikih odmerkov moksifloksacina niso ugotovili. V iniciacijsko promocijski študiji na podganah niso ugotovili karcinogenega delovanja moksifloksacina.

In vitro je moksifloksacin pokazal vpliv na elektrofiziologijo srca, kar lahko povzroči podaljšanje intervala QT, čeprav samo pri velikih koncentracijah.

Če so psom moksifloksacin dajali intravensko (30 mg/kg, z infundiranjem, ki je trajalo 15, 30 ali 60 minut), je bilo podaljšanje intervala QT očitno odvisno od hitrosti infundiranja, tj. čim krajši je bil čas infundiranja, bolj izrazito je bilo podaljšanje intervala QT. Če so odmerek 30 mg/kg infundirali v 60 minutah, niso opazili podaljšanja intervala QT.

S študijami o vplivu moksifloksacina na sposobnost razmnoževanja pri podganah, kuncih in opicah so ugotovili, da moksifloksacin prehaja skozi posteljico. Študije na podganah (*p.o.* in *i.v.*) in opicah (*p.o.*) niso pokazale teratogenih učinkov ali vpliva na sposobnost razmnoževanja 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 maternalno toksičnostjo (20 mg/kg *i.v.*). Če je bila terapevtska plazemska koncentracija enaka kot za človeka, se je pri opicah in kuncih povečala pogostnost splavov.

Znano je, da kinolonski antibiotiki povzročajo poškodbe sklepnega hrustanca v nosilnih sklepih nerazvitih živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina 1 N (za uravnavanje pH)
raztopina natrijevega hidroksida 2 N (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Naslednje raztopine so inkompatibilne z raztopino moksifloksacina za infundiranje:
10 % in 20 % raztopina natrijevega klorida
4,2 % in 8,4 % raztopina natrijevega karbonata
Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

poliolefinška vreča: 3 leta
steklenica: 5 let
Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju in/ali redčenju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi nad 15 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Poliolefinske vreče s polipropilensko zaporko zapečateni v ovitku iz aluminijaste folije. 250 ml pakiranje je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 5 in 12 vreč.

Steklenice (brezbarvno steklo tipa 2) s klorobutilnim ali bromobutilnim gumijastim zamaškom, ki služi kot zapiralo. Steklenice po 250 ml so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 steklenico in v večkratnem pakiranju, ki vsebuje 5 steklenic (5 pakiranj po 1 steklenico).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Raztopina moksifloksacina za infundiranje je kompatibilna z naslednjimi raztopinami: vodo za injekcije, 0,9 % raztopino natrijevega klorida, 1 molarno raztopino natrijevega klorida, 5 %/10 %/40 % raztopino glukoze, 20 % raztopino ksilitola, Ringerjevo raztopino, sestavljeno raztopino natrijevega laktata (Hartmannova raztopina, raztopina Ringerjevega laktata).

Raztopine moksifloksacina za infundiranje ne smete sočasno infundirati z drugimi zdravili.

Ne uporabljajte zdravila, če opazite vidne delce, ali če je raztopina motna.

Če zdravilo hranite pri nizkih temperaturah lahko pride do obarjanja, oborina pa se pri sobni temperaturi ponovno raztopi. Zato priporočamo, da raztopino za infundiranje shranjujete pri temperaturi nad 15 °C.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
SI - 1000 Ljubljana
tel. 01 581 44 00
faks 01 581 44 03

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/00/00242/009- 010, 020-021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 6. 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 10. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 6. 2019