

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg moksifloksacina (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom: barvilo sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Podolgovate, bikonveksne, svetlo oranžne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka. Ena tableta meri približno 20 mm x 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Za naslednje indikacije se moksifloksacin lahko uporablja samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ni primerna:

- akutni bakterijski sinuzitis (ustrezno diagnosticiran),
- akutna poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni, vključno z bronhitisom (ustrezno diagnosticiran).

Za naslednje indikacije se moksifloksacin 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 primerov,
- blaga do zmerna medenična vnetna bolezen (tj. okužbe zgornjega dela genitalnega trakta žensk, vključno s salpingitisom in endometritisom) brez spremljajočega tuboovarijskega ali medeničnega abscesa.

Zdravila Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete ni priporočljivo uporabljati v monoterapiji blage do zmerne medenične vnetne bolezni, ampak ga je treba zaradi naraščajoče odpornosti bakterije *Neisseria gonorrhoeae* proti moksifloksacinu predpisati v kombinaciji z drugim ustreznim protibakterijskim

zdravilom (npr. s cefalosporinom), razen če je mogoče izključiti prisotnost proti moksifloksacinu odporne bakterije *Neisseria gonorrhoeae* (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete se lahko uporablja tudi za dokončanje zdravljenja bolnikov, pri katerih je prišlo do izboljšanja med začetnim zdravljenjem z intravensko obliko moksifloksacina, za naslednje indikacije:

- zunajbolnišnična pljučnica,
- zapletene okužbe kože in kožnih struktur.

Zdravila Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete se ne sme uporabljati za začetno zdravljenje kakršne koli vrste okužbe kože in kožnih struktur ali pri hudi zunajbolnišnični pljučnici.

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje (odrasli)

Priporočeni odmerek je ena 400-miligramska filmsko obložena tableta enkrat dnevno.

Okvara ledvic/jeter

Pri bolnikih z blago do hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali bolnikih na kronični dializi, tj. hemodializi in kontinuirani ambulantni peritonealni dializi, odmerka ni potrebno prilagajati (za več podrobnosti glejte poglavje 5.2).

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

Druge posebne populacije

Pri starejših bolnikih in bolnikih z majhno telesno maso odmerka ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija

Moksifloksacin je kontraindiciran pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let).

Učinkovitost in varnost moksifloksacina pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Filmsko obloženo tableto je treba pogoltniti celo z dovolj tekočine in se jo lahko jemlje neodvisno od obrokov.

Trajanje zdravljenja

Z zdravilom Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete je treba zdraviti tako dolgo, kot je navedeno spodaj:

- 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.

Zdravilo Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete so preučevali v kliničnih preskušanjih, kjer je zdravljenje trajalo do 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 štirih dneh (zunajbolnišnična pljučnica) oziroma šestih dneh (zapletene okužbe kože in kožnih

struktur). Priporočeno skupno trajanje intravenskega in peroralnega zdravljenja je 7–14 dni za zunajbolnišnično pljučnico in 7–21 dni za zapletene okužbe kože in kožnih struktur.

Priporočenega odmerka (400 mg enkrat dnevno) in trajanja zdravljenja za indikacijo, ki se jo zdravi, se ne sme preseči.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, 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 z anamnezo bolezni/motenj kit, povezanih z zdravljenjem s kinoloni.

Tako v predkliničnih študijah kot tudi v študijah pri ljudeh so po izpostavljanju moksifloksacinu opazili spremembe v elektrofiziologiji srca v obliki podaljšanja intervala QT. Zaradi varnostnih razlogov je zato uporaba moksifloksacina kontraindicirana pri bolnikih:

- s prirojenim ali dokazano pridobljenim podaljšanjem intervala QT,
- z motnjami elektrolitskega ravnovesja, še zlasti pri nezdravljeni hipokaliemiji,
- s klinično pomembno bradikardijo,
- s klinično pomembnim popuščanjem srca z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata,
- s simptomatskimi aritmijami v anamnezi.

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

Moksifloksacin je zaradi omejenih kliničnih podatkov kontraindiciran tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (razred C po razvrstitvi Child-Pugh) in pri bolnikih, katerih vrednosti transaminaz za več kot 5-krat 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).

Korist zdravljenja z moksifloksacinom, še posebej pri okužbah z nizko stopnjo resnosti, je treba ovrednotiti glede na podatke v poglavju z opozorili in previdnostnimi ukrepi.

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

Dokazali so, da moksifloksacin pri nekaterih bolnikih podaljša interval QTc v elektrokardiogramu. Analiza EKG-jev, ki so jih opravili v programu kliničnih preskušanj, je pokazala, da se ob uporabi moksifloksacina interval QTc podaljša za 6 msek ± 26 msek, 1,4 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

Ker imajo ženske v primerjavi z moškimi daljši izhodiščni interval QTc, so lahko bolj občutljive na zdravila, ki podaljšujejo interval QTc. Prav tako so lahko starejši bolniki bolj občutljivi na z zdravili povezane učinke na interval QT.

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

Pri bolnikih z napredujočimi proaritmičnimi stanji (še posebej pri ženskah in starejših bolnikih), kot so akutna miokardna ishemija ali podaljšanje intervala QT, je treba moksifloksacin uporabljati previdno, ker se lahko s tem poveča tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s *torsade de pointes*) in srčni zastoj (glejte tudi poglavje 4.3). Podaljšanje intervala QT je lahko s povečanjem koncentracije zdravila bolj izrazito, zato se priporočenega odmerka ne sme preseči.

Če se med zdravljenjem z moksifloksacinom pojavijo znaki srčne aritmije, je treba z zdravljenjem prenehati in posneti EKG.

Preobčutljivostne/alergijske reakcije

Po prvi uporabi fluorokinolonov, vključno z moksifloksacinom, so poročali o preobčutljivostnih in alergijskih reakcijah. Anafilaktične reakcije se lahko razvijejo v smrtno nevaren šok že po prvi uporabi. V primerih klinično izraženih hudih preobčutljivostnih reakcij je treba uporabo moksifloksacina prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem (npr. zdravljenje šoka).

Hude bolezni jeter

Pri uporabi moksifloksacina 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 bolezni jeter, kot so hitro napredovala astenija, povezana z zlatenico, temen urin, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija, je treba bolnikom svetovati, naj se pred nadaljevanjem zdravljenja posvetujejo z zdravnikom.

Če se pojavijo znaki okvare delovanja jeter, je treba opraviti teste/preiskave jetrne funkcije.

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, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom

Znano je, da kinoloni sprožajo epileptične napade. Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z boleznimi osrednjega živčnega sistema ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja, ki lahko povzročijo nagnjenost k epileptičnim napadom ali znižajo prag zanje. V primeru epileptičnih napadov je treba zdravljenje z moksifloksacinom prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

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 učinkih, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati (mišično-skeletni sistem, živčevje, duševno zdravje in čutila). Zdravljenje z moksifloksacinom je treba ob prvih znakih ali simptomih kakršnih koli resnih neželenih učinkov takoj prekiniti, 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, vključno z moksifloksacinom, 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 že po prvi uporabi kinolonov, vključno z moksifloksacinom. V zelo redkih primerih lahko depresija ali psihotične reakcije privedejo do samomorilnih misli in samopoškodovalnega vedenja, kot je poskus samomora (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava teh reakcij je treba zdravljenje z moksifloksacinom prekiniti in vpeljati ustrezne ukrepe. Pri uporabi moksifloksacina pri psihotičnih bolnikih ali bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi je priporočena previdnost.

Z antibiotiki povezana driska, vključno s kolitisom

V povezavi z uporabo antibiotikov širokega spektra, vključno z moksifloksacinom, so poročali o driski, povezani z antibiotiki (AAD), in kolitisu, povezanem z antibiotiki (AAC), vključno s psevdomembranskim kolitisom in drisko, povezano z bakterijo *Clostridium difficile*, in se lahko po resnosti izraža od blage driske do smrti zaradi kolitisa. Zato je o teh diagnozah pomembno razmisliti pri bolnikih, pri katerih se razvije huda driska med uporabo moksifloksacina ali po njej. Pri domnevni ali potrjeni AAD oziroma AAC je treba prekiniti zdravljenje s protibakterijskimi zdravili, vključno z moksifloksacinom, in takoj uvesti ustrezne terapevtske ukrepe.

Poleg tega je treba za zmanjšanje tveganja prenosa uvesti ustrezne ukrepe za nadzor okužbe. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so kontraindicirana pri bolnikih, pri katerih se razvije huda driska.

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 (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. bolečina, 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 aortne 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 fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter po 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, prsnem košu ali hrbtu 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 morajo biti pri uporabi moksifloksacina previdni, če ne morejo skrbeti za zadosten vnos tekočine, ker lahko dehidracija poveča tveganje za odpoved ledvic.

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali se pokažejo kakršni koli učinki na oči, se je treba takoj posvetovati z okulistom (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Disglukemija

Kot pri drugih kinolonih so tudi pri moksifloksacinu poročali o spremembah vrednosti glukoze v krvi, kar vključuje tako hipoglikemijo kot hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih z moksifloksacinom, se je disglukemija pojavila predvsem pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so se sočasno zdravili s peroralnim antidiabetikom (npr. sulfonilsečnino) ali z inzulinom. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti glukoze v krvi.

Preprečevanje fotosenzitivnih reakcij

Dokazano je bilo, da kinoloni pri bolnikih povzročajo fotosenzitivne reakcije. Vendar pa so študije pokazale, da je pri moksifloksacinu tveganje za nastanek fotosenzitivnosti manjše.

Bolnikom je treba kljub temu 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

Bolniki z družinsko anamnezo pomanjkanja glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ali bolniki z dokazanim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze so pri zdravljenju s kinoloni nagnjeni k hemolitičnim reakcijam. Zato je treba moksifloksacin pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Bolniki z medenično vnetno boleznijo

Za bolnike z zapleteno medenično vnetno boleznijo (npr. s spremljajočim tuboovarijskim ali medeničnim abscesom), za katere se meni, da je potrebno intravensko zdravljenje, zdravljenje z zdravilom Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete ni priporočljivo.

Medenično vnetno bolezen lahko povzroči proti fluorokinolonom odporna bakterija *Neisseria gonorrhoeae*. Zato je treba moksifloksacin uporabiti empirično sočasno z drugim ustreznim antibiotikom (npr. s cefalosporinom), razen če je mogoče izključiti prisotnost proti moksifloksacinu odporne bakterije

Neisseria gonorrhoeae. Če po 3 dneh zdravljenja ni kliničnega izboljšanja, je treba ponovno razmisliti o smiselnosti zdravljenja.

Bolniki s posebnimi zapletenimi okužbami kože in kožnih struktur

Klinična učinkovitost intravenske oblike moksifloksacina pri zdravljenju okužb hudih opeklin, fasciitisa in okužb diabetičnega stopala 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 jemljejo moksifloksacin.

Bolniki z okužbami z MRSA

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

Pediatrična populacija

Zaradi neželenih učinkov na hrustanec pri mladih živalih (glejte poglavje 5.3) je uporaba moksifloksacina kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete vsebuje sončno rumeno FCF (E110): lahko povzroča alergijske reakcije.

Zdravilo Kimoks 400 mg filmsko obložene tablete 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

Medsebojno delovanje z zdravili

Pri sočasni uporabi moksifloksacina in drugih zdravil, ki lahko podaljšajo interval QTc, ni mogoče izključiti aditivnega učinka na podaljšanje intervala QT. Ta učinek lahko poveča tveganje za ventrikularne aritmije, vključno s *torsade de pointes*. Zato je sočasna uporaba moksifloksacina s katerim koli od spodnjih zdravil kontraindicirana (glejte tudi poglavje 4.3):

- antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- antipsihotiki (npr. fenotiazini, pimoziid, sertindol, haloperidol, sultoprid),
- triciklični antidepresivi,
- nekatera protimikrobna zdravila (sakvinavir, sparfloksacin, eritromicin i.v., pentamidin, zdravila proti malariji, še posebej halofantrin),
- 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 ravni kalija (npr. diuretike zanke in tiazidne diuretike, odvajala in klistirna sredstva [velike odmerke], kortikosteroide, amfotericin B), ali zdravila, ki so povezana s klinično pomembno bradikardijo.

Od uporabe zdravil, ki vsebujejo dvovalentne ali trivalentne katione (npr. antacidi, ki vsebujejo magnezij ali aluminij, tablete didanozina, sukralfat in zdravila, ki vsebujejo železo ali cink), in uporabo moksifloksacina mora miniti približno šest ur.

Sočasna uporaba aktivnega oglja in peroralnega odmerka 400 mg moksifloksacina izrazito preprečuje absorpcijo zdravila in zmanjša sistemsko razpoložljivost zdravila za več kot 80 %. Zato sočasna uporaba teh dveh zdravil ni priporočljiva (z izjemo primerov prevelikega odmerjanja; glejte tudi poglavje 4.9).

Po večkratnem odmerjanju pri zdravih prostovoljcih je moksifloksacin povečal C_{maks} digoksina za približno 30 % brez učinka na AUC ali na najnižje koncentracije. Pri sočasni uporabi z digoksinom previdnostni ukrepi niso potrebni.

V študijah, ki so jih izvedli s prostovoljci s sladkorno boleznijo, je sočasno jemanje peroralnega moksifloksacina in glibenklamida povzročilo zmanjšanje največjih koncentracij glibenklamida v plazmi za približno 21 %. Kombinacija glibenklamida in moksifloksacina bi teoretično lahko povzročila blago in prehodno hiperglikemijo. Vendar pa opažene farmakokinetične spremembe pri glibenklamidu niso povzročile sprememb farmakodinamičnih parametrov (krvni sladkor, inzulin). Med moksifloksacinom in glibenklamidom zato niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Spremembe internacionalno normaliziranega razmerja (INR)

Pri bolnikih, ki so prejeli protibakterijska zdravila, še posebej fluorokinolone, makrolide, tetracikline, kotrimoksazol in nekatere cefalosporine, so poročali o velikem številu primerov povečanja aktivnosti peroralnih antikoagulantov. Zdi se, da so okužbe in vnetna stanja, starost in splošno stanje bolnika dejavniki tveganja. V teh okoliščinah je težko ovrednotiti, ali je motnjo mednarodno normaliziranega razmerja (INR) povzročila okužba ali zdravljenje. Previdnostni ukrep je pogostejše spremljanje INR. Če je potrebno, je treba odmerek peroralnega antikoagulantna ustrezno prilagoditi.

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

Študije *in vitro* s človeškimi encimi citokroma P450 so potrdile te izsledke. Ob upoštevanju teh rezultatov presnovna interakcija z encimi citokroma P450 ni verjetna.

Interakcije s hrano

Moksifloksacin nima klinično pomembnih interakcij s hrano, vključno z mlečnimi izdelki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti moksifloksacina med nosečnostjo pri ljudeh niso ovrednotili. Študije na živalih so pokazale toksični vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za človeka ni znano. Zaradi eksperimenti dokazanega tveganja, da fluorokinoloni povzročajo poškodbe 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).

Dojenje

Podatkov o uporabi pri doječih ženskah ni na voljo. Predklinični podatki kažejo, da se majhne količine moksifloksacina izločajo v mleko. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh in zaradi eksperimentalno dokazanega tveganja, da fluorokinoloni povzročajo poškodbe hrustanca nosilnih sklepov pri še nerazvitih živalih, je dojenje med zdravljenjem z moksifloksacinom 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 strojev

Študij o vplivu moksifloksacina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa fluorokinoloni, vključno z moksifloksacinom, lahko povzročijo poslabšanje sposobnosti bolnika za vožnjo ali upravljanje strojev zaradi vpliva na osrednji živčni sistem (npr. omotica, akutna, prehodna izguba vida; glejte poglavje 4.8) ali nenadne in kratkotrajne izgube zavesti (sinkopa; glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj pred vožnjo in upravljanjem strojev preverijo, kako se odzivajo na moksifloksacin.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki na osnovi vseh kliničnih preskušanj in poročil iz obdobja trženja z moksifloksacinom 400 mg (peroralno in sekvenčno zdravljenje), razvrščeni po pogostnosti, so navedeni spodaj.

Razen navzee in driske so vse neželene učinke opazili z manj kot 3-odstotno pogostnostjo.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot:

- 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	superinfekcije z odpornimi bakterijami in glivicami, npr. ustna in vaginalna kandidioza				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, levkopenija(e), nevtropenija, trombocitopenija, trombocitemija, krvna eozinofilija, podaljšan protrombinski čas/zvišan INR		zvečana raven protrombina/ znižan INR, agranulocitoza, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema		alergijske reakcije (glejte poglavje 4.4)	anafilaksija, vključno z zelo redko smrtno nevarnim		

			šokom (glejte poglavje 4.4), alergijski edem/angioedem (vključno z edemom grla, potencialno smrtno nevarnim, glejte poglavje 4.4)		
Bolezni endokrinega sistema				sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	
Presnovne in prehranske motnje		hiperlipidemija	hiperglikemija, hiperurikemija	hipoglikemija, hipoglikemična koma	
Psihiatrične motnje*		tesnoba, psihomotorična hiperaktivnost/agitacija	čustvena labilnost, depresija (v zelo redkih primerih lahko potencialno privede do samo-ogrožajočega vedenja, kot so samomorilne misli ali poskusi samomora, glejte poglavje 4.4), halucinacije, delirij	depersonalizacija, psihotične reakcije (potencialno lahko privedejo do samo-ogrožajočega vedenja, kot so samomorilne misli ali poskusi samomora, glejte poglavje 4.4)	
Bolezni živčevja*	glavobol, omotica	parestezija in dizestezija, motnje okusa (vključno z agevzijo v zelo redkih primerih), zmedenost in dezorientacija, motnje spanja (pretežno nespečnost), tremor,	hipoestezija, motnje vonja (vključno z anozmijo), nenormalne sanje, motnje v koordinaciji (vključno z motnjami drže, še posebej zaradi omotice ali vrtočlavice),	hiperestezija	

		vrtoглаvica, somnialeca	epileptični napadi, vključno z grand mal napadi (glejte poglavje 4.4), motnje pozornosti, motnje govora, amnezija, periferna nevropatija in polinevropatija		
Očesne bolezni*		motnje vida, vključno z diplopijo in zamegljenim vidom (še posebej med reakcijami osrednjega živčnega sistema, glejte poglavje 4.4)	fotofobija	prehodna izguba vida (še posebej med reakcijami osrednjega živčnega sistema, 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, vključno z gluhostjo (običajno reverzibilna)		
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	ventrikularne tahiaritmije, sinkopa (tj. nenadna in kratkotrajna izguba zavesti)	neopredeljene 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 media- stinalnega prostora		dispneja (vključno z astmatičnimi stanji)			
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje,	zmanjšanje apetita in	disfagija, stomatitis, z antibiotiki		

	bolečine v prebavilih in trebuhu, driska	količine zaužite hrane, zaprtje, dispepsija, napenjanje, gastritis, povečane vrednosti amilaze	povezan kolitis (vključno s psevdomembranskim kolitisom, v zelo redkih primerih povezanim s smrtno nevarnimi zapleti, glejte poglavje 4.4)		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti transaminaz	okvare jeter (vključno s povečanimi vrednostmi LDH), povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti gama glutamil transferaze, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zlatenica, hepatitis (pretežno holestatski)	fulminantni hepatitis, ki lahko vodi v smrtno nevarno odpoved jeter (vključno s primeri smrti, glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja		pruritus, izpuščaj, urtikarija, suha koža		bulozne kožne spremembe, kot je Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (potencialno življenjsko ogrožajoče stanje, glejte poglavje 4.4)	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		artralgija, mialgija	tendinitis (glejte poglavje 4.4), mišični krči, trzanje mišic, oslabelost mišic	pretrganje tetiv (glejte poglavje 4.4), artritis, mišična rigidnost, poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	rabdomioliza

Bolezni sečil		dehidracija	okvara ledvic (vključno s povečanimi vrednostmi sečnine in kreatinina), odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*		občutek slabosti (pretežno astenija ali utrujenost), bolečinska stanja (vključno z bolečino v hrbtu, prsni, medenici in okončinah), znojenje	edem		

*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 učinkih zdravila, ki so vplivali na različne organske sisteme in čutila, včasih na več hkrati (vključno z učinki, kot so tendinitis, ruptura kite, artralgiya, 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).

V zelo redkih primerih so po zdravljenju z drugimi fluorokinoloni poročali o naslednjih neželenih učinkih, 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. 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

Ni priporočenih posebnih protiukrepev po nenamernem prevelikem odmerjanju. V primeru prevelikega odmerka je treba uvesti simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnega podaljšanja intervala QT je treba delovanje srca spremljati z EKG-jem. Sočasna uporaba aktivnega oglja s peroralno uporabljenim moksifloksacinom v odmerku 400 mg zmanjša sistemsko razpoložljivost zdravila za več kot 80 %. Uporaba aktivnega oglja zgodaj med absorpcijo je lahko koristna za preprečevanje prekomernega povečanja sistemske izpostavljenosti moksifloksacinu v primeru prevelikega peroralnega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kinolonske protimikrobne učinkovine; fluorokinoloni, oznaka ATC: J01MA14

Mehanizem delovanja

Moksifloksacin *in vitro* deluje proti širokemu spektru grampozitivnih in gramnegativnih patogenov.

Baktericidno delovanje moksifloksacina je posledica zaviranja obeh topoizomeraz tipa II (DNK giraze in topoizomeraze IV), ki sta potrebni za podvajanje, prepisovanje in popravljanje bakterijske DNK. Zdi se, da funkcionalna skupina C8-metoksi prispeva k zvečani aktivnosti in manjši selekciji rezistentnih mutantov grampozitivnih bakterij v primerjavi s funkcionalno skupino C8-H. Prisotnost večje bicikloamino skupine na položaju C-7 preprečuje aktivni prehod, povezan z genoma *norA* ali *pmrA*, ki sta prisotna pri določenih grampozitivnih 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 *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 zvečalo. Te spremembe so se normalizirale v dveh tednih.

Mehanizem odpornosti

Mehanizmi odpornosti, ki inaktivirajo peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide in tetracikline, ne vplivajo na protibakterijsko aktivnost moksifloksacina. Drugi mehanizmi odpornosti, npr. ovire prepustnosti (pogosto pri *Pseudomonas aeruginosa*) in mehanizmi prehoda, lahko vplivajo 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 nezadosten substrat za mehanizme aktivnega prehoda v grampozitivnih organizmih.

Opazili so navzkrižno odpornost z drugimi fluorokinoloni. Kljub temu, da moksifloksacin pri nekaterih grampozitivnih bakterijah zavira topoizomerazo II in IV s podobnim učinkom, je lahko taka bakterija odporna proti drugim kinolonom, toda občutljiva na moksifloksacin.

Mejne vrednosti

EUCAST klinične mejne vrednosti MIK in mejne vrednosti difuzije na disku za moksifloksacin (01. 01. 2012):

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
Od vrste neodvisne mejne vrednosti*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Od vrste neodvisne mejne vrednosti so določili na podlagi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih podatkov in so neodvisne od distribucije MIK za specifične vrste. Uporabljajo se samo za vrste, pri katerih mejne vrednosti niso bile določene za dejansko vrsto, in se ne uporabljajo za vrste, pri katerih še niso določili merila.

Mikrobiološka občutljivost

Pogostnost pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje glede na zemljepisni položaj in čas, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če so podatki o lokalni prevalenci odpornosti takšni, da je vprašljiva koristnost zdravila pri vsaj eni vrsti okužbe, je treba pridobiti ekspertno mnenje.

Običajno občutljive vrste
<u>Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (občutljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus</i> skupine milleri* (<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 viridans (<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, gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<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> *
Vrste, pri katerih je lahko težava pridobljena odpornost
<u>Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (odporni na meticilin) ⁺
<u>Aerobni, gramnegativni 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> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Naravno odporni organizmi
<u>Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*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 ali več državah.

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 enkratnem odmerku v razponu 50–800 mg in med 10-dnevnim jemanjem do 600 mg enkrat na dan. Koncentracija je največja 0,5–4 h po zaužitju 400-miligranskega peroralnega 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 stanju dinamičnega ravnovesja je izpostavljenost v intervalu odmerjanja približno za 30 % večja kot po prvem odmerku.

Porazdelitev

Moksifloksacin se po ekstravaskularnem prostoru hitro porazdeli. Po dajanju 400-miligranskega odmerka je AUC 35 m³ · gh/l. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je približno 2 l/kg. V poskusih *in vitro* in *ex vivo* so dokazali, da se na plazemske beljakovine veže približno 40–42 %, ne glede na koncentracijo zdravila. Moksifloksacin se v glavnem veže na serumski albumin.

Po peroralnem zaužitju enkratnega 400-miligranskega 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	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹

bronhialna sluznica	5,4 mg/kg	1,7–2,1
alveolarni 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
etmoidalni sinus	8,2 mg/kg	2,1
nazalni polipi	9,1 mg/kg	2,6
intersticijska tekočina	1,0 ² mg/l	0,8–1,4 ^{2,3}
ženski genitalni trakt*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* intravensko dajanje enega 400-miligramskega odmerka

¹ 10 ur po dajanju

² koncentracija nevezane učinkovine

³ od 3 do 36 ur po odmerku

⁴ na koncu infuzije

Biotransformacija

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

V kliničnih študijah I. faze in študijah *in vitro* niso opazili presnovnih farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili, ki se biotransformirajo v I. fazi z encimi citokroma P450. Znakov oksidativne presnove ni.

Izločanje

Moksifloksacin se izloča iz plazme s povprečnim končnim razpolovnim časom približno 12 ur. Dejanski povprečni skupni očistek iz telesa po odmerku 400 mg je 179–246 ml/min. Ledvični očistek je približno 24–53 ml/min, kar nakazuje na delno tubularno resorpcijo zdravila iz ledvic.

Po zaužitju 400-miligramskega odmerka se z urinom (približno 19 % nespremenjenega zdravila, približno 2,5 % v obliki M1 in približno 14 % v obliki M2) in 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.

Starejši in bolniki z majhno telesno maso

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

Okvara ledvic

Farmakokinetika moksifloksacina se pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic (vključno z očistkom kreatinina > 20 ml/min/1,73 m²) ne razlikuje pomembno. Z zmanjšanjem delovanja ledvic se koncentracije presnovka M2 (glukuronid) povečajo za največ 2,5-krat (z očistkom kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Okvara jeter

Na osnovi do sedaj opravljenih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter (razred A, B po razvrstitvi Child-Pugh) ni mogoče dokazati, ali obstajajo kakršne koli razlike v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Okvarjeno delovanje jeter je bilo povezano z večjo izpostavljenostjo M1 v plazmi, izpostavljenost nespremenjenemu zdravilu pa je bila primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih prostovoljcih. Ni zadostnih izkušenj s klinično uporabo moksifloksacina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in opicah so opazili učinke na krvotvorni sistem (rahlo zmanjšanje števila eritrocitov in trombocitov). Kot pri drugih kinolonih so pri podganah, opicah in psih opazili hepatotoksičnost (povečane vrednosti jetrnih encimov in vakuolarno degeneracijo). Pri opicah je prišlo do toksičnega delovanja na osrednji živčni sistem (krči). Te učinke so opazili samo po zdravljenju z velikimi odmerki moksifloksacina ali po dalj časa trajajočem zdravljenju.

Kot drugi kinoloni je tudi moksifloksacin v študijah *in vitro* na bakterijah ali celicah sesalcev deloval genotoksično. Ker se te učinke lahko razloži z interakcijo z girazo v bakterijah, pri višjih koncentracijah pa tudi z interakcijo s topoizomerozo II v celicah sesalcev, se lahko določi domnevno mejno koncentracijo za pojav genotoksičnosti. V *in vivo* preiskavah genotoksičnosti, kljub uporabi zelo velikih odmerkov moksifloksacina, niso ugotovili. Tako se lahko pri ljudeh ob uporabi terapevtskih odmerkov zagotovi zadovoljiv varnostni prag. V iniciacijsko promocijski študiji na podganah je bil moksifloksacin nekarcinogen.

Številni kinoloni so fotoreaktivni in imajo lahko fototoksične, fotomutagene in fotokarcinogene učinke. V nasprotju 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 povzročili omenjene učinke.

Moksifloksacin v velikih koncentracijah zavira hitro komponento zapoznelega rektifikacijskega toka kalija v srcu in lahko tako povzroči podaljšanja intervala QT. V toksikoloških študijah na psih, pri katerih so uporabili peroralne odmerke ≥ 90 mg/kg, s koncentracijami v plazmi ≥ 16 mg/l, je to povzročilo podaljšanje intervala QT, ne pa tudi aritmij. Šele po zelo velikem kumulativnem intravenskem odmerku, 50-krat večjem od odmerka pri ljudeh (> 300 mg/kg), zaradi katerega so bile plazemske koncentracije ≥ 200 mg/l (več kot 40-krat večje od terapevtskih), so opazili pojav reverzibilnih ventrikularnih aritmij, ki niso bile smrtno nevarne.

Kinoloni so znani povzročitelji lezij na hrustancu večjih diartrodialnih sklepov pri še nerazvitih živalskih mladičih. Najmanjši peroralni odmerek moksifloksacina, ki je pri mladih psih deloval toksično na sklepe, je bil 4-kratnik največjega priporočenega terapevtskega odmerka 400 mg (ob predvideni telesni masi 50 kg) na osnovi mg/kg, s plazemskimi koncentracijami, ki so 2 do 3-krat presegle največji terapevtski odmerek.

V testih toksičnosti na podganah in opicah (večkratno odmerjanje, do šest mesecev dolgo) se okultotoksično tveganje ni pojavilo. Pri psih so veliki peroralni odmerki (≥ 60 mg/kg) povzročili koncentracije v plazmi ≥ 20 mg/l, kar je povzročilo spremembe v elektroretinogramu in pri posameznih primerih atrofijo mrežnice.

Študije o vplivu moksifloksacina na sposobnost razmnoževanja, ki so jih izvajali na podganah, kuncih in opicah, so pokazale, da moksifloksacin prehaja skozi posteljico. Študije na podganah (p.o. in i.v.) ter opicah (p.o.) niso dale dokazov teratogenosti ali vpliva na sposobnost razmnoževanja po uporabi moksifloksacina. Pri zarodkih kuncev so opazili rahlo povečanje pogostnosti malformacij vretenc in reber, vendar le pri odmerku (20 mg/kg i.v.), ki je bil povezan s hudo toksičnostjo za mater. Prišlo je do povečanja pogostnosti splavov pri opicah in kuncih pri terapevtskih plazemskih koncentracijah, enakim kot pri človeku. Pri podganah so po uporabi odmerkov, ki so bili 63-krat večji od največjega priporočenega odmerka na osnovi mg/kg, s plazemskimi koncentracijami, ki so bile v razponu terapevtskih odmerkov za človeka, opazili zmanjšano maso zarodkov, povečano prenatalno izgubo, rahlo daljše trajanje brejosti in povečano spontano aktivnost nekaterih mladičev (samčkov in samičk).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Sredica tablete:

mikrokristalna celuloza
predgelirani škrob
hidroksipropilceluloza, malo substituirana
natrijev lavrilsulfat
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
smukec
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so zaprte v trdih, neprozornih pretisnih omotih iz OPA/ALU/PVC folije/ALU. En pretisni omot vsebuje 5 ali 7 tablet. Litografirana kartonska škatla vsebuje 1 pretisni omot s 5 tabletami (5 tablet) ali 1 pretisni omot s 7 tabletami (7 tablet) oziroma 2 pretisna omota s po 5 tabletami (10 tablet) in navodilo za uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90

faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/17/02410/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 11. 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 7. 10. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 4. 2022