

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Avelox 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Filmsko obložena tableta vsebuje 68 mg laktoze monohidrata (= 66,56 mg laktoze) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

bledo rdeče filmsko obložene tablete, podolgovate konveksne oblike z zbrušeni ploskvami, dimenzije 17 x 7 mm in z oznako "M400" na eni strani in "BAYER" na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Avelox 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).

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 sinusitis
- akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, vključno s kroničnim bronhitisom

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 več učinkovita:

- pljučnica, pridobljena v domačem okolju, 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 Avelox 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 protibakterijskim zdravilom (npr. s cefalosporinom), razen v primeru, ko je mogoče izključiti prisotnost na moksifloksacin 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 Avelox 400 mg filmsko obložene tablete pri naslednjih indikacijah:

- pljučnica, pridobljena v domačem okolju
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv

Zdravila Avelox 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 pljučnice, pridobljene v domačem okolju.

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje (odrasli)

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

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

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, zaužije se jo lahko s hrano ali brez nje.

Trajanje zdravljenja

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

- | | |
|---|-------------|
| - akutno poslabšanje obstruktivne pljučne bolezni, vključno s kroničnim bronhitisom | 5 do 10 dni |
| - pljučnica, pridobljena v domačem okolju | 10 dni |
| - akutno bakterijsko vnetje obnosnih votlin | 7 dni |
| - blaga do zmerna medenična vnetna bolezen | 14 dni. |

Zdravilo Avelox 400 mg filmsko obložene tablete 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 (pljučnica, pridobljena v domačem okolju) ali 6 dneh (zapletene okužbe kože in mehkih tkiv). Priporočeno skupno trajanje intravenskega in peroralnega zdravljenja je 7 do 14 dni za pljučnico, pridobljeno v domačem okolju in 7 do 21 dni za zapletene okužbe kože in mehkih tkiv.

Priporočenega odmerka (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 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, če 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. Analiza elektrokardiogramov, ki so jih opravili v programu kliničnih študij, je pokazala, da moksifloksacin podaljša interval QTc za $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$ (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 povezane učinke 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 napredujočimi proaritmičnimi stanji (posebno pri ženskah in starejših bolnikih), kot na primer akutno miokardno ishemijo ali podaljšanjem 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 se z naraščajočimi koncentracijami zdravila podaljšanje intervala QT lahko poveča, se priporočenega odmerka ne sme preseči.

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

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 psihoze 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.

Vnetje kit, 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).

Disglukemija

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.

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, se zdravljenja z zdravilom Avelox 400 mg filmsko obložene tablete ne priporoča.

Medenično vnetno bolezen lahko povzroči proti fluorokinolonom odporna bakterija *Neisseria gonorrhoeae*. V takšnih primerih je treba moksifloksacin uporabiti empirično hkrati z drugim ustreznim antibiotikom (npr. 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 cSSSI (zapletene okužbe kože in mehkih tkiv)

Klinična učinkovitost intravenske oblike 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 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 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

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo 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, 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, pimozid, 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.

Od zaužitja moksifloksacina do 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), mora miniti približno šest ur.

Ker sočasna uporaba aktivnega oglja in peroralnega odmerka 400 mg moksifloksacina izrazito preprečuje absorpcijo zdravila in zmanjša sistemsko uporabnost zdravila za več kot 80 %, se ta ne priporoča (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. 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 antikoagulanta 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 antikoagulanta 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 naštetih neželeni učinki zdravila, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja moksifloksacina v odmerku 400 mg (peroralna in sekvenčna intravenska/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 sistema		anemija, levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija, trombocitemija, eozinofilija v krvi, podaljšanje protrombinskega časa/povečane vrednosti INR		povečane vrednosti 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 disestezijske motnje okušanja (v zelo redkih)	hipoestezijske motnje, motnje vožnje (tudi anozmija),	hiperestezijske motnje

		primerih tudi agevzija), zmedenost in dezorientiranost, motnje spanja (pretežno insomnija), tremor, vrtoglavica, somnolenca	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	
Očesne bolezni*		motnje vida; tudi diplopija in zamegljen vid (predvsem pri reakcijah osrednjega živčevja, glejte poglavje 4.4)	fotofobija	prehodna izguba 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 gamaglutamil-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)
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*		slabo počutje (predvsem astenija ali utrujenost), bolečine (tudi bolečine v hrbtu, prsnem košu, medenici in okončinah) 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 učinkih zdravila, ki so vplivali na različne organske sisteme in čutila, včasih na več hkrati (vključno z učinki, kot so tendonitis, ruptura

kite, artralgijska, bolečine v okončinah, težave pri hoji, nevropatije, povezane s parestezijo, depresija, utrujenost, motnje spanja ter okvara sluha, vida, okusa in vonja) (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, hiperkalciemija, 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

Posebnih ukrepov 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 odmerka moksifloksacina (400 mg) zmanjša sistemsko uporabnost zdravila za več kot 80 %. Če se med absorpcijo zdravila dovolj zgodaj uporabi aktivno oglje, je to lahko koristno, saj se v primerih, ko bolnik prekomerno 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

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 (DNK girazo 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 bicikloamino skupine 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 *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 *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 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, DNK girazi in topoizomerazi IV. Moksifloksacin je nezadosten substrat za mehanizme aktivnega prehoda v po Gramu pozitivnih organizmih.

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

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>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (občutljivi za meticilin) <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>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 pridobljena odpornost lahko vprašljiva
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (odporni proti meticilinu) [†]
<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> *
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
odporni organizmi
<u>aerobni, po Gramu negativni 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 na fluorokinolone. [†] 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 zaužitju enkratnega odmerka v razponu od 50 do 800 mg in med desetdnevnim jemanjem do 600 mg enkrat na dan. Koncentracija je največja pol do štiri ure po zaužitju 400 mg 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 dinamičnem ravnovesju je izpostavljenost v intervalu odmerjanja približno za 30 % večja kot po prvem odmerku.

Porazdelitev

Moksifloksacin se po ekstravaskularnem prostoru hitro porazdeli. Po dajanju 400 mg odmerka je AUC 35 mg·h/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 ne glede na koncentracijo zdravila na plazemske beljakovine veže približno 40 do 42 % učinkovine. Moksifloksacin se v glavnem veže na serumske albumine.

Po peroralnem 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

¹ 10 ur po zaužitju

² koncentracija nevezane učinkovine

³ 3 do 36 ur po odmerku

⁴ na koncu infundiranja

Biotransformacija

Moksifloksacin se biotransformira v II. fazi, izloča pa se s sečem in 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 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 manjšo telesno maso

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

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

Učinke na krvotvorni sistem (blago zmanjšanje števila eritrocitov in trombocitov) so opazili pri podganah in opicah. Kot pri drugih kinolonskih antibiotikih 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 (krči). Te učinke so opazili šele po zdravljenju z velikimi odmerki moksifloksacina ali po dalj časa trajajočem zdravljenju.

V študijah *in vitro* so na bakterijah in v celicah sesalcev ugotovili, da moksifloksacin, tako kot drugi kinolonski antibiotiki, deluje genotoksično. Ker se 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 ljudeh ob uporabi terapevtskih odmerkov zagotovi zadovoljiv varnostni prag. V iniciacijsko promocijski študiji na podganah niso ugotovili karcinogenega delovanja moksifloksacina.

Veliko kinolonov je fotoreaktivnih in lahko povzročijo fototoksičnost, fotomutagenost in fotokarcinogenost. V nasprotju pa so z obsežnim programom *in vitro* ter *in vivo* študij s testiranjem dokazali, da moksifloksacin nima fototoksičnih in fotogenotoksičnih lastnosti. Drugi kinoloni so v enakih pogojih povzročili 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 ≥ 90 mg/kg, je vrednost plazemskih koncentracij znašala ≥ 16 mg/l, kar je povzročilo podaljšanje intervala QT, ne pa tudi aritmij. Šele po zelo velikem kumulativnem intravenskem odmerku 50-krat večjem od odmerka za človeka (> 300 mg/kg), zaradi katerega je bila plazemska koncentracija ≥ 200 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 sklepnega hrustanca v nosilnih sklepih nerazvitih živalskih mladičev. 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 okulotoksično tveganje ni pojavilo. Pri psih, ki so dobivali velike peroralne odmerke (≥ 60 mg/kg), zaradi česar so plazemske koncentracije znašale ≥ 20 mg/l, se je spremenil elektroretinogram, v posameznih primerih pa se je pojavila atrofija mrežnice.

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. 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 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

Tabletno jedro

mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 4000
železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti iz polipropilena/aluminija in polivinilklorida/polivinilidenklorida/aluminija

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla vsebuje brezbarvne prozorne ali bele neprosojne pretisne omote iz polipropilena/aluminija ali brezbarvne prozorne pretisne omote iz polivinilklorida/polivinilidenklorida/aluminija.

Filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranju, ki vsebuje 5, 7 in 10 tablet, bolnišnično pakiranje vsebuje 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10) filmsko obloženih tablet ali več pakiranj skupaj za uporabo v bolnišnicah, ki vsebujejo 80 (5 x 16) ali 100 (10 x 10) filmsko obloženih tablet.

Škatla vsebuje pretisne omote iz aluminija/aluminija, ki so na voljo v pakiranjih po ena filmsko obložena tableta.

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

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/00/00242/001-008, 011-019, 022-029

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 6. 2000
Datum zadnjega podaljšanja: 11. 3. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.10.2019