

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Moksifloksacin STADA 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg moksifloksacina, kar ustreza 436,80 mg moksifloksacinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Roza filmsko obložene tablete, podolgovate bikonveksne oblike z dolžino približno 17,6 mm in širino približno 6,9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Moksifloksacin STADA 400 mg filmsko obložene tablete je indicirano pri bolnikih starih 18 let ali več za zdravljenje spodaj naštetih bakterijskih okužb, če jih povzročajo bakterije, občutljive za moksifloksacin (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Moksifloksacin se lahko uporablja samo, če uporaba protimikrobnih zdravil, ki se priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb ni primerna ali če ta pri zdravljenju okužb niso več učinkovita:

- akutno bakterijsko vnetje sinusov (ustrezno diagnosticirano),
- akutna eksacerbacija kronične obstruktivne pljučne bolezni, vključno z bronhitisom (ustrezno diagnosticirana),
- 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.

Zdravila Moksifloksacin STADA pri blagih do zmernih medeničnih vnetnih boleznih ni priporočljivo uporabljati v monoterapiji, ampak ga je treba zaradi naraščajoče odpornosti bakterije *Neisseria gonorrhoeae* proti moksifloksacinu predpisati v kombinaciji z drugim ustreznim protimikrobnim zdravilom (npr. s cefalosporinom), razen v primeru, ko je mogoče izključiti prisotnost proti moksifloksacinu odporne bakterije *Neisseria gonorrhoeae* (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri bolnikih, pri katerih se je stanje med začetnim zdravljenjem z intravensko obliko moksifloksacina izboljšalo, se za nadaljevanje zdravljenja lahko uporablja zdravilo Moksifloksacin STADA pri naslednjih indikacijah:

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

Zdravila Moksifloksacin STADA 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.

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protimikrobnih 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 oslABLJENO ledvično funkcijo 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 oslABLJENO jetrno funkcijo je malo (glejte poglavje 4.3).

Druge posebne populacije

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Filmsko obložena tableta je namenjena peroralni uporabi in jo je treba pogoltniti celo z dovolj tekočine. Tableto se lahko zaužije ne glede na obroke hrane.

Trajanje zdravljenja

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

- akutna eksacerbacija kronične obstruktivne pljučne bolezni, vključno z bronhitisom 5 do 10 dni
- pljučnica, pridobljena v domačem okolju 10 dni
- akutno bakterijsko vnetje sinusov 7 dni
- blaga do zmerna medenična vnetna bolezen 14 dni

Moksifloksacin filmsko obložene tablete so preučevali v kliničnih preskušanjih, 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. Prav tako zdravljenje ne sme trajati dlje, kot je za določeno indikacijo priporočeno.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na moksifloksacin, druge kinolone ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,

- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6),
- bolniki, mlajši od 18 let,
- bolniki z boleznimi kit v anamnezi ali motnjami, ki so posledica zdravljenja s kinoloni.

Tako v predkliničnih študijah kot tudi v študijah pri ljudeh so med zdravljenjem z moksifloksacinom opazili spremembe elektrofiziologije srca (v obliki podaljšanega intervala QT). Zaradi varnostnih razlogov je zato 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 oslajeno jetrno funkcijo (Child Pugh C) in pri bolnikih s povečanimi vrednostmi transaminaz (ki so več kot petkrat večje od normalnih).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Glede na podatke, navedene v poglavju o opozorilih in previdnostnih ukrepih, moramo ovrednotiti koristi zdravljenja z moksifloksacinom (posebej pri manj hudih okužbah).

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

Elektrokardiogram nekaterih bolnikov je pokazal, da moksifloksacin podaljša interval QTc. Analiza elektrokardiogramov, ki so jih opravili v programu kliničnih študij, je pokazala, da moksifloksacin podaljša interval QTc za 6 msec, \pm 26 msec (1,4 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo). Ker je pri ženskah izhodiščna vrednost intervala QTc daljša v primerjavi z moškimi, so ženske lahko bolj občutljive na zdravila, ki podaljšajo interval QTc. Prav tako so lahko starejši bolniki bolj občutljivi na z zdravili povezan učinek 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 akutna miokardna ishemija ali podaljšanje intervala QT, je treba moksifloksacin uporabljati previdno, saj lahko ta stanja povečajo tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s torsade de pointes) in srčni zastoj (glejte tudi poglavje 4.3). Ker se lahko z naraščajočimi koncentracijami zdravila dolžina podaljšanja intervala QT poveča, se priporočenega odmerka ne sme preseči.

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

Dolgotrajni, onesposablajoči in potencilano 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 kakšnih koli resnih neželenih učinkov, bolniku pa je treba svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom, ki mu je zdravilo predpisal.

Preobčutljivost/alergijske reakcije

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

Hude jetrne bolezni

V povezavi z moksifloksacinom so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki lahko povzroči jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.8). Če se razvijejo znaki in simptomi fulminantne jetrne bolezni (npr. hitro razvijanje astenije povezano z zlatenico, temen seč, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija), 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.

Hudi kožni neželeni učinki

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

Bolniki nagnjeni k epileptičnim napadom

Znano je, da kinoloni povzročajo epileptične napade. Pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja ali s prisotnimi dejavniki tveganja, je potrebna previdna uporaba, saj lahko povzročijo epileptične napade ali znižajo prag njihovega pojava. Če se pojavijo epileptični napadi, je treba zdravljenje z moksifloksacinom prekiniti in ustrezno ukrepati.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so poročali o pojavu senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki se je izražala kot parestezija, hipoestezija, disestezija ali šibkost. Bolnikom, ki se zdravijo z moksifloksacinom, je treba svetovati, da se v primeru pojava simptomov nevropatije (npr. bolečina, žarenje, zbadanje, odrevenelost ali šibkost), pred nadaljevanjem zdravljenja posvetujejo z zdravnikom, da se prepreči razvoj potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Psihiatrične motnje

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

Z antibiotičnim zdravljenjem povezana driska, tudi kolitis

Pri uporabi antibiotikov širokega spektra, vključno z moksifloksacinom, so poročali o driski povezani z antibiotičnim zdravljenjem (AAD - antibiotic associated diarrhoea), o kolitisu povezanim z antibiotičnim zdravljenjem (AAC - antibiotic associated colitis), vključno s psevdomembranskim kolitisom in o driski, povezani s *Clostridium difficile*. Razpon resnosti obolenja je od blage driske do kolitisa, ki povzroči smrt. 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 protimikrobnimi zdravili, vključno z moksifloksacinom, prekiniti in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. Hkrati je treba zagotoviti ustrezen nadzor okužbe, da bi s tem zmanjšali njen prenos. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so pri bolnikih, ki imajo resno drisko, kontraindicirana.

Bolniki z miastenijo gravis

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

Tendinitis in ruptura kite

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

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali kakršne koli očesne spremembe, se je takoj potrebno posvetovati z oftalmologom (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Disglukemija

Kot pri vseh kinolonih so tudi pri moksifloksacinu poročali o spremembah vrednosti glukoze v krvi, kar vključuje tako hipoglikemijo kot hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8), običajno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so se sočasno zdravili s peroralnimi antidiabetiki (npr. glibenklamid) ali z insulinom. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo 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, ki imajo pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ali pa je ta motnja prisotna 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 Moksifloksacin STADA 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 diabetične noge z osteomielitisom ni bila ugotovljena.

Vpliv na biološke teste

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

Bolniki z okužbo z MRSA

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

Pediatrična populacija

Zaradi neželenih dogodkov moksifloksacina na hrustanec pri živalskih mladičih (glejte poglavje 5.3) je njegova uporaba pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti (glejte poglavje 4.3) kontraindicirana.

Anevrizma aorte in aortna disekcija ter regurgitacija/inkompetenca srčne zaklopke

Epidemiološke študije kažejo na povečano tveganje za anevrizmo aorte in aortno 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).

Fluorokinoloni naj bi se zato uporabljali le po skrbni oceni koristi in tveganj ter po pretehtanju drugih možnosti zdravljenja pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizmatske bolezni ali prirojene bolezni srčne zaklopke ali pri bolnikih z že obstoječo anevrizmo aorte in/ali disekcijo ali bolezni srčne zaklopke, ali kadar so prisotni drugi dejavniki ali bolezni, ki povečajo tveganje

- tako za anevrizmo aorte ali aortno disekcijo kot za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (na primer bolezni vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerjev sindrom, Bahcetova 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).

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

Bolnikom je treba naročiti, da v primeru nenadnih bolečin v trebuhu, prsnem košu ali hrbtu nemudoma poiščejo zdravniško pomoč v ambulanti za nujno medicinsko pomoč.

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

Pomožne snovi

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).

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko znižajo 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, je treba moksifloksacin uporabljati previdno.

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) do zaužitja moksifloksacina, mora miniti približno šest ur.

Ker sočasna uporaba aktivnega oglja in peroralnega odmerka 400 mg moksifloksacina izrazito preprečuje absorpcijo učinkovine in zmanjša sistemsko uporabnost učinkovine za več kot 80 %, se leta 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. najnižje vrednosti pa se niso spremenile. Ob sočasnem jemanju z digoksinom posebna previdnost ni potrebna.

V študijah, v katerih so sodelovali prostovoljci s sladkorno boleznijo, ki so sočasno peroralno dobivali moksifloksacin in glibenklamid, so ugotovili, da se je največja koncentracija glibenklamida v plazmi zmanjšala za približno 21 %. Kombinacija glibenklamida in moksifloksacina bi teoretično lahko povzročila blago in prehodno hiperglikemijo. Vendar pa opažene 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 mednarodno umerjenega razmerja (INR)

Pri bolnikih, ki so dobivali protimikrobna zdravila, predvsem fluorokinolone, makrolide, tetracikline, kotrimoksazol in nekatere cefalosporine, so poročali o velikem številu primerov, kjer 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 niso pokazale interakcij ob sočasni uporabi moksifloksacina in: ranitidina, probenecida,

peroralnih kontraceptivov, nadomestkov kalcija, parenteralno danega morfina, teofilina, ciklosporina ali itrakonazola.

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

Interakcije s hrano

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Študij o vplivu moksifloksacina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa lahko fluorokinoloni (tudi moksifloksacin) zmanjšajo bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje 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 strojev, 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 po prihodu zdravila na trg moksifloksacina 400 mg (peroralno in sekvenčno zdravljenje) in so razvrščeni po pogostnosti.

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

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
Infekcijske in parazitske bolezni	superokužbe z odpornimi bakterijami ali glivicami (npr. kandidoza v ustih in vaginalna kandidoza)				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija levkopenija(-e) nevtropenija trombocitopenija trombocitemija eozinofilija v krvi podaljšanje protrombinskega časa/povečane vrednosti INR		povečane vrednosti protrombina/ zmanjšane vrednosti INR agranulocitoza pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema		alergijska reakcija (glejte poglavje 4.4)	anafilaksa (tudi zelo redko smrtno nevaren šok, glejte poglavje 4.4) alergijski edem/angioedem (tudi edem grla, ki je lahko smrtno nevaren, glejte poglavje 4.4)		
Bolezni endokrinega sistema				sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	
Presnovne in prehranske motnje		hiperlipidemija	hiperglikemija hiperurikemija	hipoglikemija hipoglikemična koma	

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
Psihiatrične motnje*		anksioznost psihomotorična hiperaktivnost / agitacija	čustvena labilnost depresija (v zelo redkih primerih potencialno samoogrožajoče vedenje, npr. samomorilne misli ali poskusi samomora, glejte poglavje 4.4) halucinacije delirij	depersonalizacija psihotične reakcije (potencialno samoogrožajoče vedenje, npr. samomorilne misli ali poskusi samomora, glejte poglavje 4.4)	
Bolezni živčevja*	glavobol omotica	par- in disestezija motnje okušanja (v zelo redkih primerih tudi agevzija) zmedenost in dezorientiranost motnje spanja (pretežno insomnija) tremor vrtočlavičica somnia	hipoestezija motnje vožnje (tudi anozmija) nočne more motnje pri koordinaciji (tudi motnje ravnotežja, še posebej zaradi omotice ali vrtočlavičice) epileptični napadi (tudi grand mal konvulzije, glejte poglavje 4.4) motnje pozornosti motnje govora amnezija periferna nevropatija in polinevropatija	hiperestezija	

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
Očesne bolezni*		motnje vida, tudi diplopija in zamegljen vid (še posebej pri reakcijah osrednjega živčevja, glejte poglavje 4.4)		prehodna izguba vida (še posebej pri reakcijah osrednjega živčevja, glejte poglavji 4.4 in 4.7)	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*			zvonjenje v ušesih motnje sluha, tudi gluhost (navadno reverzibilno)		
Srčne bolezni**	podaljšanje intervala QT pri bolnikih s hipokaliemijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4) palpitacije tahikardija atrijska fibrilacija angina pectoris	ventrikularna tahiaritmija sinkopa (nenadna kratkotrajna izguba zavesti)	nespecifične aritmije torsade de pointes (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)			

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
Bolezni prebavil	navzea bruhanje bolečine v prebavilih in trebuhu driska	zmanjšan apetit in vnos hrane zaprtje dispepsija flatulenca gastritis povečane vrednosti amilaze	disfagija stomatitis kolitis, povezan z antibiotičnim zdravljenjem (tudi psevdomembranski kolitis, v zelo redkih primerih povezan s smrtno nevarnimi zapleti, glejte poglavje 4.4)		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti transaminaz	jetrna okvara (tudi povečane vrednosti LDH) povečane vrednosti bilirubina povečane vrednosti gamaglutamil-transferaze povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zlatenica hepatitis (predvsem holestazni)	fulminantni hepatitis, ki lahko povzroči življenjsko ogrožajočo jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri, glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja		srbenje izpuščaji urtikarija suha koža		bulozne kožne spremembe, npr. Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza, ki je lahko smrtno nevarna (glejte poglavje 4.4)	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		artralgija mialgija	tendinitis (glejte poglavje 4.4) mišični krči trzanje mišic oslabelost mišic	ruptura kit (glejte poglavje 4.4) artritis mišična rigidnost poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	rabdomioliza
Bolezni sečil		dehidracija	okvara ledvic (tudi povečane vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina) odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*		slabo počutje (predvsem astenija ali utrujenost) boleča stanja (tudi bolečine v hrbtu, prsnem košu, medenici in udih) znojenje	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, artralgija, bolečine v okončinah, težave pri hoji, nevropatije, povezane s parestezijo, depresija, utrujenost, motnje spomina, motnje spanja ter okvara sluha, vida, okusa in vonja) (glejte poglavje 4.4).

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Moksifloksacin *in vitro* deluje na širok spekter po Gramu pozitivnih in po Gramu negativnih patogenov.

Moksifloksacin deluje baktericidno prek zaviranja obeh tipov topoizomeraz II (giraza DNK in topoizomeraza 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 protimikrobno 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 po Gramu pozitivnih organizmih.

Opažena je navzkrižna 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) (10. 3. 2017):

organizem	občutljiva	odporna
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
koagulaza negativni stafilokoki	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 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 ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
mejne vrednosti za nespecifične vrste*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

*Te mejne vrednosti se uporabljajo samo kadar specifične mejne vrednosti za posamezno vrsto ali druga priporočila (označeno s črtico ali opombo) v preglednicah niso na voljo

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>Chlamydia (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.*
Po naravi 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 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 zaužitju enkratnega odmerka v razponu 50 do 800 mg in med desetdnevnim jemanjem do 600 mg enkrat na dan. Koncentracija je največja pol do štiri ure po zaužitju peroralnega odmerka 400 mg 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 razporedi. Po dajanju odmerka 400 mg 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 učinkovine na plazemske beljakovine veže približno 40 do 42 % učinkovine. Moksifloksacin se v glavnem veže na serumske albumine.

Po peroralnem zaužitju enkratnega odmerka 400 mg 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 nespremenjena učinkovina, 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 učinkovinami, ki se biotransformirajo v I. fazi z encimskim sistemom citokrom P450. 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 učinkovine v ledvicah.

Po zaužitju odmerka 400 mg se s sečem (približno 19 % nespremenjene učinkovine, približno 2,5 % v obliki M1 in približno 14 % v obliki M2) in blatom (približno 25 % nespremenjene učinkovine, 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 matične 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 motnjami delovanja ledvic (tudi z očistkom kreatinina > 20 ml/min/1,73 m²) pomembno ne razlikuje. Z oslavitvijo ledvične funkcije 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. Oslabljeno jetrno funkcijo so povezovali z izpostavljenostjo večjim plazemskim koncentracijam M1, medtem ko je bila izpostavljenost matični učinkovini primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih prostovoljcih. Izkušnje o klinični uporabi moksifloksacina pri bolnikih z oslabiljeno jetrno funkcijo so pomanjkljive.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke na krvotvorni sistem (blago zmanjšanje števila eritrocitov in trombocitov) so opazili pri podganah in opicah. Kot pri drugih kinolonih so opazili hepatotoksičnost (povečane vrednosti jetrnih encimov in vakuolna degeneracija) pri podganah, opicah in psih. Pri opicah se je pojavila toksičnost na osrednje živčevje (epileptični krči). Te učinke so opazili šele po zdravljenju z velikimi odmerki moksifloksacina ali po podaljšanem zdravljenju.

V študijah *in vitro* so na bakterijah in v celicah sesalcev ugotovili, da moksifloksacin tako kot drugi kinoloni 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 prazna genotoksična koncentracija. V *in vivo* preskusih genotoksičnosti kljub uporabi zelo velikih odmerkov moksifloksacina niso ugotovili. Tako se lahko pri človeku ob uporabi terapevtskih odmerkov zagotovi zadovoljiv varnostni prag. V iniciacijsko promocijski študiji na podganah niso ugotovili 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 preskušanjem dokazali, da moksifloksacin nima fototoksičnih in fotogenotoksičnih lastnosti. Drugi kinoloni so v enakih pogojih povzročili učinke.

Velike koncentracije moksifloksacina zavirajo hitro komponento zapoznelega rektifikacijskega dotoka kalija v srce in tako lahko povzročajo 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 pri ljudeh (> 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 največjih 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 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 fetusih kuncev nekoliko povečala pojavnost malformacij vretenc in reber, vendar le pri odmerku 20 mg/kg i.v., ki je bil povezan z resno maternalno toksičnostjo. Če je bila terapevtska plazemska koncentracija enaka kot pri človeku, 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 fetusov, več mladičev se je skotilo mrtvih, brejost je trajala nekoliko dlje časa in povečala se je spontana aktivnost nekaterih mladičev (samčkov in samičk).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
povidon K-30
premrežen natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
propilenglikol
titanov dioksid (E171)
smukec
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminijeva/PVC/PVdC folija)

Filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 5, 7, 10, 14, 15 in 20 filmsko obloženih tablet ali 5x1, 7x1, 10x1, 14x1, 15x1, 20x1 filmsko obloženih tablet (posamezni odmerki).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01046/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 6. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 5. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 2. 2021