

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Moksifloksacin Actavis 400 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg moksifloksacina (kar ustreza 436,37 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, dimenzije 19,4 x 7,8 mm in debeline 5,8 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Moksifloksacin Actavis 400 mg filmsko obložene tablete je namenjeno 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).

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 obnosnih votlin (ustrezno diagnosticirano)
- akutna eksacerbacija kroničnega bronhitisa (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.

Pri blagih do zmernih medeničnih vnetnih boleznih zdravila Moksifloksacin Actavis 400 mg filmsko obložene tablete ni priporočljivo uporabljati v monoterapiji, ampak ga je treba zaradi naraščajoče odpornosti bakterije *Neisseria gonorrhoeae* proti moksifloksacinu, predpisati v kombinaciji z drugim ustreznim protimikrobnim zdravilom (npr. s cefalosporinom), razen 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 Actavis 400 mg filmsko obložene tablete pri naslednjih indikacijah:

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

Zdravila Moksifloksacin Actavis 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.

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).

Podatki, s katerimi bi podprli uporabo moksifloksacina pri bolnikih z oslABLJENO jetrno funkcijo, so pomanjkljivi (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, lahko pa se jo zaužije s hrano ali brez nje.

### Trajanje zdravljenja

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

- akutna eksacerbacija kroničnega bronhitisa	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

Moksifloksacin Actavis 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 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 z 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 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 oslABLJENO 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**

Ovrednotiti moramo koristi zdravljenja z moksifloksacinom (posebej 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 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 za zdravila, ki podaljšajo interval QTc. Prav tako so lahko starejši bolniki bolj občutljivi za z zdravili povezanim učinkom na interval QT.

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

Pri bolnikih z napredujočimi proaritmičnimi stanji (posebno pri ženskah in starejših bolnikih), kot na primer akutna miokardna ishemija ali podaljšanje intervala QT, je treba moksifloksacin uporabljati previdno, ker lahko ta stanja povečajo tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s torsade de pointes) in srčni zastoj (glejte tudi poglavje 4.3). Ker se z naraščajočimi koncentracijami zdravila dolžina podaljšanja 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 fluorokinolonov (tudi moksifloksacina) po prvi uporabi. Anafilaktične reakcije lahko privedejo do življenjsko

ogrožajočega šoka celo po prvi uporabi. V teh primerih 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 nastajanje astenije, zlatenica, 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.

### 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, jih morajo uporabljati previdno, saj lahko povzročijo epileptične napade ali znižajo prag njihovega pojava. Če se pojavijo epileptični napadi, je treba zdravljenje prekiniti in ustrezno ukrepati.

### Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone, vključno z moksifloksacinom, so poročali o pojavu senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki se je izražala kot parestezija, hipoestezija, disestezija ali oslabeledost. Bolnikom, ki se zdravijo z moksifloksacinom, je treba svetovati, da se pred nadaljevanjem zdravljenja posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečina, žarenje, zbadanje, odrevenelost ali oslabeledost (glejte poglavje 4.8).

### Psihiatrične motnje

Psihiatrične motnje se lahko pojavijo celo po prvi uporabi kinolonov, tudi moksifloksacina. V zelo redkih primerih lahko depresija in 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, da bi s tem zmanjšali prenos okužbe. 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.

#### Vnetje kit, ruptura kit

Med zdravljenjem s kinoloni, vključno z moksifloksacinom, se lahko pojavijo vnetje in ruptur kit (predvsem Ahilove tetive), včasih obojestransko, celo v 48 urah po začetku zdravljenja. O vnetju in rupturah kit so poročali celo nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za vnetje ali ruptur kit je povečano pri starejših bolnikih in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Takoj ko se pojavijo bolečine ali vnetje, morajo bolniki zdravljenje z moksifloksacinom prekiniti, pustiti prizadeti(-e) ud(-e) mirovati in se takoj posvetovati z zdravnikom glede ustreznega zdravljenja (t.j. imobilizacija) za prizadeto kito (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

#### Bolniki z okvaro ledvic

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

#### Motnje vida

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

#### 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 Actavis 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

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).

### **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 katerikoli 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 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.

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 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<sub>max</sub>) 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 internacionalno normaliziranega razmerja (INR)*

Pri bolnikih, ki so dobivali protimikrobna zdravila, predvsem fluorokinolone, makrolide, tetracikline, kotrimoksazol in nekatere cefalosporine, so poročali o velikem številu primerov pri katerih se je aktivnost 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 ob sočasni uporabi moksifloksacina in ranitidina, probenecida, peroralnih kontraceptivov, nadomestkov kalcija, parenteralno danega morfina, teofilina, ciklosporina ali itrakonazola, ni interakcij.

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, da moksifloksacin vpliva 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 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 upravljanje strojev zaradi vpliva na osrednje živčevje (npr. omotica; akutna, prehodna izguba vida, glejte poglavje 4.8) ali nenadne kratkotrajne nezavesti (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 neželenih učinkih zdravila iz vseh kliničnih študij z moksifloksacinom v odmerku 400 mg (peroralno in sekvenčno zdravljenje) 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 (MedRA)	pogosti	občasni	redki	zelo redki
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	- superinfekcije z odpornimi bakterijami ali glivicami (npr. kandidoza v ustih in vaginalna kandidoza)			
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		- anemija - levkopenija - nevtropenija - trombocitopenija - trombocitemija - eozinofilija v krvi - podaljšanje protrombinskega časa/povečane vrednosti INR		- povečane vrednosti protrombina/ zmanjšane vrednosti INR - agranulocitoza

<b>Bolezni imunskega sistema</b>		- 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)	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		- hiperlipidemija	-hiperglikemija -hiperurikemija	
<b>Psihiatrične motnje</b>		- 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	- depersonalizacija - psihotične reakcije (potencialno samoogrožajoče vedenje, npr. samomorilne misli ali poskusi samomora, glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni živčevja</b>	- glavobol - omotica	- par- in disestezija - motnje okušanja (v zelo redkih primerih tudi agevzija) - zmedenost in dezorientiranost - motnje spanja (pretežno insomnija) - tremor - vrtoglavica -somnia	- hipoestezija - motnje voha (tudi anozmija) - nočne more - motnje pri koordinaciji (tudi motnje ravnotežja, še posebej zaradi omotice ali vrtoglavice) - epileptični napadi (tudi grand mal konvulzije, glejte poglavje 4.4) - motnje pozornosti - motnje govora - amnezija - periferna nevropatija in polinevropatija	- hiperestezija
<b>Očesne bolezni</b>		- motnje vida; tudi diplopija in zamegljen vid (še posebej med reakcijami osrednjega živčevja, glejte poglavje 4.4)		- prehodna izguba vida (še posebej pri reakcijah osrednjega živčevja, glejte poglavji 4.4 in 4.7)

<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			- zvonjenje v ušesih - motnje sluha, tudi gluhost (navadno reverzibilno)	
<b>Srčne bolezni</b>	- 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 - torsade de pointes (glejte poglavje 4.4) - srčni zastoj (glejte poglavje 4.4)
<b>Žilne bolezni</b>		- vazodilatacija	- hipertenzija - hipotenzija	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		- dispneja (tudi astma)		
<b>Bolezni prebavil</b>	- slabost - bruhanje - bolečine v prebavilih in trebuhu - driska	- zmanjšan apetit in vnos hrane - zaprtje - dispepsija - flatulenca - gastritis - povečane vrednosti amilaze	- disfagija - stomatitis - kolitis, povezan z antibiotičnim zdravljenjem (tudi psevdomembranski kolitis, v zelo redkih primerih povezan s smrtno nevarnimi zapleti, glejte poglavje 4.4)	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	- povečane vrednosti transaminaz	- jetrna okvara (tudi povečane vrednosti LDH) - povečane vrednosti bilirubina - povečane vrednosti gama-glutamil-transferaze - povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	- zlatenica - hepatitis (predvsem holestazni)	- fulminantni hepatitis, ki lahko povzroči življenjsko ogrožajočo jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.4)

<b>Bolezni kože in podkožja</b>		- srbenje - izpuščaji - koprivnica - suha koža		- bulozne kožne spremembe, npr. Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza, ki je lahko smrtno nevarna (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		- artralgija - mialgija	- tendinitis (glejte poglavje 4.4) - mišični krči - trzanje mišic - oslabeledost mišic	- ruptura kit (glejte poglavje 4.4) - artritis - mišična rigidnost - poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni sečil</b>		- dehidracija	- okvara ledvic (tudi povečane vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina) - odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4)	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		- slabo počutje (predvsem astenija ali utrujenost) - boleča stanja (tudi bolečine v hrbtu, prsnem košu, medenici in udih) - znojenje	- edemi	

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: hipernatriemija, hiperkalcemija, hemolitična anemija, rabdomioliza, fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Posebnih ukrepov pri nenamernem prevelikem odmerjanju ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim zdravljenjem. Zaradi možnega podaljšanja

intervala QTc je treba delovanje srca spremljati z EKG. Sočasno jemanje aktivnega oglja in peroralnega odmerka moksifloksacina (400 mg) zmanjša sistemsko uporabnost zdravila 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

*In vitro* deluje moksifloksacin na širok spekter po Gramu pozitivnih in po Gramu negativnih patogenov. Moksifloksacin deluje baktericidno tako, da zavira oba tipa topoizomeraz II (girazo DNK in topoizomerazo IV), ki sta potrebni pri podvajanju, prepisovanju in obnavljanju bakterijske DNK. Zdi se, da C8-metoksi skupina (v primerjavi s C8-H-skupino) prispeva k večji dejavnosti in manjši selekciji odpornih mutantov po Gramu pozitivnih bakterij. Navzočnost velike 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.

Opazili so navzkrižno odpornost z drugimi fluorokinoloni. Kljub temu, da moksifloksacin pri nekaterih po Gramu pozitivnih bakterijah zavira topoizomerazo 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.

<b>Splošno občutljive vrste</b>
<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 spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<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> *
<b>Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko vprašljiva</b>

<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (odporni proti metilicinu) <sup>+</sup>
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <sup>+</sup> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b>odporni organizmi</b>
<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. <sup>#</sup> ESBL-pozitivni sevi so navadno odporni proti fluorokinolonom. <sup>+</sup> 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 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 razporedi. Po dajanju 400 mg odmerka je AUC 35 mg·h/l. Volumen porazdelitve pri dinamičnem ravnovesju (V<sub>ss</sub>) 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 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
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 <sup>2</sup> mg/l	0,8 – 1,4 <sup>2,3</sup>
ženske genitalije*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* intravenska aplikacija v enkratnem odmerku 400 mg

<sup>1</sup> 10 ur po zaužitju

<sup>2</sup> koncentracija nevezane učinkovine

<sup>3</sup> 3 do 36 ur po odmerku

<sup>4</sup> 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 motnjami delovanja ledvic (tudi z očistkom kreatinina > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pomembno ne razlikuje. Z oslavitvijo ledvične funkcije se koncentracije presnovka M2 (glukoronid) povečajo do 2,5-krat (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Okvara jeter

Na podlagi do sedaj opravljenih farmakokinetičnih študijah pri bolnikih z okvaro jeter (Child-Pugh A, B), ni mogoče dokazati, ali obstajajo kakršnekoli razlike v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Oslabljeno jetrno funkcijo 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 oslabljeno 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 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 kinoloni deluje genotoksično. Ker se učinke lahko razloži z interakcijo z bakterijsko girazo in - pri večjih koncentracijah - z interakcijo s topoizomerazo II v celicah sesalcev, se lahko domneva, kolikšna je prazna genotoksična koncentracija. V *in vivo* testih genotoksičnosti kljub uporabi zelo velikih odmerkov moksifloksacina niso ugotovili. Tako se lahko pri človeku ob uporabi terapevtskih odmerkov zagotovi zadovoljiv varnostni prag. V iniciacijsko promocijski študiji na podganah niso ugotovili 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.

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  $\geq 90$  mg/kg, je vrednost plazemskih koncentracij znašala  $\geq 16$  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  $\geq 200$  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 okultotoksično tveganje ni pojavilo. Pri psih, ki so dobivali velike peroralne odmerke ( $\geq 60$  mg/kg), zaradi česar so plazemske koncentracije znašale  $\geq 20$  mg/l, se je spremenil elektoretinogram, 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 pojavnost splavov. Po uporabi odmerkov, ki so bili 63-krat večji od največjih priporočenih (v mg/kg), s plazemskimi koncentracijami, ki so bile znotraj terapevtskih odmerkov za človeka, so pri podganah opazili zmanjšano 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**

#### Tabletno jedro

mikrokristalna celuloza  
manitol (E421)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijev karboksimetilškrob (tip A)  
hidroksipropil celuloza  
smukec  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

polivinil alkohol, delno hidroliziran (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350/PEG (E1521)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
smukec (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Niso znane.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija (PA/ALL/PVC- aluminijasta folija)

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla vsebuje pretisne omote iz aluminija/aluminija (PA/Al/PVC-aluminijasta folija).

Filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranjih po:

PA/ALL/PVC- aluminijasta folija: 5, 6, 7, 10, 25, 50, 70, 80, 100 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

5363-I-328/14 (5 tablet)  
5363-I-329/14 (7 tablet)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 12.03.2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21.11.2013