

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

1. IME ZDRAVILA

Moloxin 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje moksifloksacinijev klorid, ki ustreza 1,6 mg moksifloksacina. Ena steklenica z 250 ml raztopine za infundiranje vsebuje moksifloksacinijev klorid, ki ustreza 400 mg moksifloksacina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,14 mmol (3,2 mg) natrija.

250 ml raztopine za infundiranje vsebuje 35,3 mmol (811,9 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Svetlo rumenkasto zelena, bistra raztopina, praktično brez delcev.

pH: 5,5–6,5

Osmolalnost: 250–300 mosmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Moloxin je indicirano za zdravljenje:

- pljučnice, pridobljene v domačem okolju (PDO),
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv (zOKMT).

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

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Začetnemu intravenskemu zdravljenju lahko sledi peroralno zdravljenje s 400-mg tabletami moksifloksacina, če je to klinično indicirano.

V kliničnih študijah je večina bolnikov prešla na peroralno zdravljenje v 4 dneh (PDO) ali 6 dneh (zOKMT). Priporočeno celotno trajanje intravenskega in peroralnega zdravljenja je pri PDO od 7 do 14 dni in pri zOKMT od 7 do 21 dni.

Bolniki z okvaro ledvic

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Bolnikom z blago do hudo okvaro ledvic ali bolnikom na kronični dializi (tj. hemodializi in kontinuirani ambulantni peritonealni dializi) odmerka ni treba prilagajati (za podrobnosti glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter ni dovolj podatkov (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki in bolniki z majhno telesno maso

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

Pediatrična populacija

Uporaba moksifloksacina je kontraindicirana pri otrocih in odraščajočih mladostnikih. Varnost in učinkovitost uporabe moksifloksacina pri otrocih in mladostnikih nista dokazani (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za intravensko uporabo; neprekinjeno infundiranje v obdobju 60 minut (glejte tudi poglavje 4.4).

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na moksifloksacin, druge kinolone ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Bolniki, mlajši od 18 let.
- Bolniki, ki imajo v anamnezi bolezni tetiv oziroma motnje, povezane z zdravljenjem s kinoloni.

Tako v predkliničnih študijah kot pri ljudeh so po izpostavljenosti moksifloksacinu 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 ravnovesja, zlasti z nezdravljeno hipokaliemijo,
- klinično pomembno bradikardijo,
- klinično pomembnim srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem 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 okvarjenim delovanjem jeter (Child Pugh C) in pri bolnikih s povečanimi vrednostmi transaminaz, ki za več kot petkrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zlasti pri manj hudih okužbah je treba ovrednotiti koristi zdravljenja z moksifloksacinom glede na

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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. Ker je z naraščanjem plazemske koncentracije zdravila zaradi hitrega intravenskega infundiranja podaljšanje intervala QT lahko bolj izrazito, infundiranje ne sme trajati manj kot priporočenih 60 minut, intravenski odmerek pa ne sme preseči 400 mg enkrat na dan. Za dodatne podrobnosti glejte spodnja opozorila in poglavji 4.3 in 4.5.

Zdravljenje z moksifloksacinom je treba končati, če se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki so lahko povezani s srčno aritmijo, s spremembami na EKG ali brez njih.

Moksifloksacin je treba previdno uporabljati pri bolnikih s kakršnim koli obstoječim stanjem, ki povečuje nagnjenost k srčnim aritmijam (npr. akutna ishemijska miokarda), ker imajo lahko večje tveganje za pojav ventrikularne aritmije (vključno s *torsade de pointes*) in zastoj srca. Glejte tudi poglavji 4.3 in 4.5.

Moksifloksacin je treba previdno uporabljati pri bolnikih, zdravljenimi z zdravili, ki lahko znižajo koncentracijo kalija. Glejte tudi poglavji 4.3 in 4.5.

Moksifloksacin je treba previdno uporabljati pri bolnikih, zdravljenimi z zdravili, ki so povezana s klinično pomembno bradikardijo. Glejte tudi poglavje 4.3.

Bolnice in starejši bolniki so lahko bolj občutljivi na učinke zdravil, ki podaljšajo interval QTc (kakršno je moksifloksacin), zato je potrebna posebna previdnost.

Preobčutljivost/alergijske reakcije

Po prvi uporabi fluorokinolonov, tudi moksifloksacina, so poročali o preobčutljivostnih in alergijskih reakcijah. 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. zdravljenjem 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 razvijajoča se astenija, povezana z zlatenico, temen seč, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija), je treba bolnikom svetovati, da se pred nadaljevanjem zdravljenja posvetujejo z zdravnikom.

Če se pojavijo znaki motenega delovanja jeter, je treba opraviti teste/preiskave delovanja 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), akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS), 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, akutna generalizirana eksantemska pustuloza ali

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

DRESS, se pri tem bolniku nikoli več ne sme začeti zdravljenja z moksifloksacinom.

Bolniki, nagnjeni h konvulzijam

Znano je, da kinoloni sprožijo konvulzije. Bolniki z motnjami osrednjega živčevja ali z drugimi dejavniki tveganja, ki lahko povzročijo nagnjenost h konvulzijam ali znižajo prag njihovega pojava, jih morajo uporabljati previdno. Če se pojavijo konvulzije, je treba zdravljenje z moksifloksacinom prekiniti 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 pojavu senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki se je izražala kot parestezija, hipestezija, disestezija ali oslabelost. Bolnikom, ki se zdravijo z moksifloksacinom, je treba svetovati, da pred nadaljevanjem zdravljenja obvestijo zdravnika, če se pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečina, žarenje, zbadanje, odrevenelost ali oslabelost, da bi preprečili nastanek potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Psihiatrične reakcije

Psihiatrične reakcije se lahko pojavijo celo po prvi uporabi kinolonov, tudi moksifloksacina. Depresija in psihotične reakcije so v zelo redkih primerih privedle do samomorilnih misli in samoogrožajočega vedenja, kot je 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 bolnikih s 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*), in o kolitisu, povezanim z antibiotičnim zdravljenjem (AAC – *antibiotic-associated colitis*), vključno s psevdomembranskim kolitisom in z drisko, povezano s *Clostridium difficile*. Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. To je pomembno upoštevati pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z moksifloksacinom ali po njem pojavi huda driska. 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 uvesti ukrepe za omejitev okužbe, da bi s tem zmanjšali nevarnost prenosa. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so kontraindicirana pri bolnikih s hudo drisko.

Bolniki z miastenijo gravis

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

Tendinitis in ruptura 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 njej 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.

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 ter regurgitacija/inkompetenca srčne zaklopke

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo, zlasti pri starejših bolnikih, in za regurgitacijo aortne in mitralne zaklopke po vnosu fluorokinolonov. Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali prirojene bolezni srčne zaklopke ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo obstoječe aortne anevrizme in/ali disekcije ali bolezni srčne zaklopke, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija

- tako za aortno anevrizmo in disekcijo kot za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. bolezni vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis) ali dodatno
- za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. vaskularne bolezni, kot so Takayasujev arteritis ali velikocelični arteritis ali znana ateroskleroza ali Sjögrenov sindrom) ali dodatno
- za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. infektivni endokarditis),

se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

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

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

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

Motnje vida

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

Disglukemija

Kot pri drugih kinolonih so 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 inzulinom. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti glukoze v krvi.

Preprečevanje fotosenzitivnih reakcij

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 je treba bolnikom svetovati, naj se med zdravljenjem z moksifloksacinom izogibajo bodisi UV-sevanju bodisi dolgotrajni in/ali močni sončni svetlobi (glejte poglavje 4.8).

Bolniki s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolniki, ki imajo pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ali pa je ta motnja prisotna v družinski anamnezi, so med zdravljenjem s kinoloni nagnjeni k hemolitičnim reakcijam, zato je treba pri teh bolnikih moksifloksacin uporabljati previdno.

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Vnetje periarterialnega tkiva

Raztopina moksifloksacina za infundiranje je namenjena le intravenski uporabi. Intraarterijski uporabi se je treba izogniti, ker so v predkliničnih študijah dokazali vnetje periarterialnega tkiva po intraarterijski uporabi.

Bolniki s posebnimi zOKMT

Klinična učinkovitost 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 ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje okužb z MRSA. V primeru domnevne ali potrjene okužbe z MRSA je treba začeti zdravljenje z ustrezno protimikrobno učinkovino (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

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

Zdravilo Moloxin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 812 mg natrija v 250 ml raztopine, kar je enako 40,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z zdravili

Pri sočasni uporabi moksifloksacina in drugih zdravil, ki lahko podaljšajo interval QTc aditivnih učinkov na podaljšanje intervala QT ni možno izključiti. Posledično se 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. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- antipsihotiki (npr. fenotiazini, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid),
- triciklični antidepresivi,
- nekatera protimikrobna zdravila (sakvinavir, sparfloksacin, eritromicin i.v., pentamidin, antimalariki, predvsem halofantrin),
- nekateri antihistaminiki (terfenadin, astemizol, mizolastin),
- druga zdravila (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko znižajo vrednosti kalija (npr. diuretike Henlejeve zanke in tiazidne diuretike, odvajala in klistirje [velike odmerke], kortikosteroide, amfotericin B) ali zdravila, ki so povezana s klinično pomembno bradikardijo.

Po večkratnem odmerjanju moksifloksacina so se pri zdravih prostovoljcih največje koncentracije digoksina (C_{max}) povečale za približno 30 %, površina pod krivuljo (AUC) oz. 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

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 spremembe (v farmakokinetiki glibenklamida) niso povzročile sprememb farmakodinamičnih parametrov (vrednosti glukoze v krvi, inzulina). 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 sočasno uporabljenega 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 povzroča okužba ali zdravljenje. Previdnostni ukrep je 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, dodatkov kalcija, parenteralno danega morfina, teofilina, ciklosporina ali itrakonazola ni interakcij.

Študije *in vitro* s človeškimi 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

Med moksifloksacinom in hrano, vključno z mlečnimi izdelki, ni klinično pomembnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti moksifloksacina med nosečnostjo niso preučevali. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za človeka ni znano. Zaradi eksperimentalno dokazanega tveganja, da fluorokinoloni povzročajo okvare hrustanca nosilnih sklepov pri še nerazvitih živalih, in zaradi reverzibilnih poškodb sklepov, o katerih so poročali pri otrocih, ki so prejeli nekatere fluorokinolone, se moksifloksacin 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 pri še nerazvitih živalih, 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 lahko fluorokinoloni, tudi moksifloksacin, zmanjšajo bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev zaradi vpliva na osrednje živčevje (npr. omotice; akutne, prehodne izgube vida, glejte poglavje 4.8) ali nenadne kratkotrajne nezavesti (sinkope, glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da ocenijo svoj odziv na moksifloksacin preden začnejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

V nadaljevanju so naštetí neželeni učinki iz kliničnih študij z moksifloksacinom in iz obdobja trženja (moksifloksacina za sistemsko uporabo) v odmerku 400 mg na dan intravensko ali peroralno (samo intravenska, sekvenčna [intravenska/peroralna] in peroralna uporaba), ki so razvrščeni po pogostnosti:

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

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot sledi:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|--------------------------------------|--|--|---|---|--------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | superinfekcije 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) | |

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| | | | | | |
|--|------------------------------|--|--|---|--|
| Presnovne in prehranske motnje | | hiperlipidemija | hiperglikemija, hiperurikemija | hipoglikemija, hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4) | |
| Psihiatrične motnje* | | anksioznost, psihomotorična hiperaktivnost/ agitacija | čustvena labilnost, depresija (ki lahko v zelo redkih primerih vodi do samoogrožajočega vedenja, npr. samomorilnih misli ali poskusov samomora, glejte poglavje 4.4), halucinacije, delirij | depersonalizacija, psihotične reakcije (ki lahko vodijo do samoogrožajočega vedenja, npr. samomorilnih misli ali poskusov samomora, glejte poglavje 4.4) | |
| Bolezni živčevja* | glavobol, omotica | par- in disestezijska, motnje okušanja (v zelo redkih primerih tudi agevzija), zmedenost in dezorientiranost, motnje spanja (pretežno nespečnost), tremor, vrtoglavica, somnolenca | hipestezijska, motnje vožnje (tudi anozmija), nenormalne sanje, motnje pri koordinaciji (tudi motnje ravnotežja, zlasti zaradi omotice ali vrtoglavice), epileptični napadi, tudi grand mal konvulzije (glejte poglavje 4.4), motnje pozornosti, motnje govora, amnezija, periferna nevropatija in polinevropatija | hiperestezijska | |
| Očesne bolezni* | | motnje vida, tudi diplopija in zamegljen vid (zlasti med reakcijami osrednjega živčevja, glejte poglavje 4.4) | fotofobija | prehodna izguba vida (zlasti med reakcijami 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* | | | tinitus, motnje sluha, tudi gluhost (kar je navadno reverzibilno) | | |
| Srčne bolezni** | podaljšanje intervala QT pri | podaljšanje intervala QT | ventrikularna tahiaritmija, | nespecifične aritmije, <i>torsade</i> | |

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| | | | | | |
|---|---|---|--|---|--|
| | bolnikov s hipokaliemijo (glejte poglavje 4.3 in 4.4) | (glejte poglavje 4.4), palpitacije, tahikardija, atrijska fibrilacija angina pectoris | sinkopa (nenadna kratkotrajna nezavest) | <i>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 | 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) | | |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | povečane vrednosti transaminaz | jetrna okvara (tudi povečane vrednosti LDH), povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti gama-glutamilttransferaze, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi | zlatenica, hepatitis (predvsem holestazni) | fulminantni hepatitis, ki lahko povzroči smrtno nevarno jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri, glejte poglavje 4.4) | |
| Bolezni kože in podkožja | | srbenje, izpuščaji, koprivnica, suha koža | | bulozne kožne spremembe, npr. Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (lahko so smrtno nevarne, glejte poglavje 4.4) | akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4), fiksni medikamentozni eksantem, fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4) |
| Bolezni | | artralgija, | tendinitis (glejte | ruptura kit (glejte | rabdomioliza |

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| | | | | | |
|--|---|--|---|---|--|
| mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva* | | mialgija | poglavje 4.4), mišični krči, trzanje mišic, oslabeledost mišic | poglavje 4.4), artritis, mišična rigidnost, poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4) | |
| Bolezni sečil | | dehidracija | okvara ledvic (tudi povečane vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina), odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4) | | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije* | reakcije na mestu injiciranja in infundiranja | slabo počutje (predvsem astenija ali utrujenost), boleča stanja (tudi bolečine v hrbtu, prsnem košu, medenici in udih), znojenje, (trombo)flebitis na mestu infundiranja | 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 učinkov zdravila, ki so vplivali na različne organske sisteme in čutila, včasih na več hkrati (vključno z učinki, kot so tendinitis, ruptura kite, artralgijska bolečina v okončinah, težave pri hoji, nevropatije, povezane s parestezijo in nevralgijo, utrujenost, psihiatrični simptomi (vključno z motnjami spanja, anksioznostjo, napadi panike, depresijo in samomorilnimi mislimi), motnje spomina in koncentracije ter okvara sluha, vida, okusa in vonja) (glejte poglavje 4.4).

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

Naslednji neželeni učinki imajo višjo kategorijo pogostnosti v podskupini intravensko zdravljenih bolnikov (s sekvenčnim peroralnim zdravljenjem ali brez njega):

| | |
|----------|--|
| Pogosti: | povečane vrednosti gama-glutamyltransferaze |
| Občasni: | ventrikularne tahiaritmije, hipotenzija, edemi, kolitis, povezan z antibiotičnim zdravljenjem (tudi psevdomembranski kolitis, v zelo redkih primerih povezan s smrtno nevarnimi zapleti, glejte poglavje 4.4), epileptični napadi, tudi grand mal konvulzije (glejte poglavje 4.4), halucinacije, okvara ledvic (vključno s povečanimi vrednostmi dušika sečnine v krvi in kreatinina), odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4) |

Po zdravljenju z drugimi fluorokinoloni so poročali o zelo redkih primerih naslednjih neželenih

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

učinkov, ki bi se prav tako lahko pojavili med zdravljenjem z moksifloksacinom: povišan intrakranialni tlak (tudi cerebralni psevdotumor), hipernatriemija, hiperkalciemija, hemolitična anemija.

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 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. Sočasna uporaba aktivnega oglja in peroralnega ali intravenskega 400 mg odmerka moksifloksacina zmanjša sistemsko uporabnost zdravila za več kot 80 % oz. 20 %. Lahko je koristno, če se dovolj zgodaj, na začetku absorpcije zdravila 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: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, fluorokinoloni, oznaka ATC: J01MA14.

Mehanizem delovanja

Moksifloksacin zavre bakterijske topoizomeraze tipa II (DNK-girazo in topoizomerazo IV), potrebne za repliciranje, transkripcijo in popravljanje bakterijske DNK.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Baktericidnost fluorokinolonov je odvisna od njihovih koncentracij. Farmakodinamične študije fluorokinolonov na okuženih živalih in preizkušanja pri ljudeh kažejo, da je razmerje AUC₂₄/MIK primarni pokazatelj učinkovitosti.

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti fluorokinolonom se lahko pojavi zaradi mutacij v DNK-girazi in topoizomerazi IV. Drugi mehanizmi so lahko prekomerno izraženi mehanizmi prehoda, neprepustnost in zaščita DNK-giraze s pomočjo proteinov. Med moksifloksacinom in drugimi fluorokinoloni je treba pričakovati navzkrižno odpornost.

Na aktivnost moksifloksacina ne vplivajo mehanizmi odpornosti, ki so specifični za antibiotike drugih skupin.

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Mejne vrednosti

Klinične mejne vrednosti MIK in mejne vrednosti pri disk-difuzijski metodi za moksifloksacin (EUCAST) (01.01.2015):

| Organizem | Občutljiv | Odporen |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm | > 1 mg/l < 21 mm |
| <i>S. pneumoniae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm | > 0,5 mg/l ≤ 22 mm |
| <i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G | ≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm | > 1 mg/l < 15 mm |
| <i>H. influenzae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm | ≥ 0,5 mg/l ≤ 25 mm |
| <i>M. catarrhalis</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm | > 0,5 mg/l < 23 mm |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm | > 1 mg/l < 17 mm |
| 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 posamezne vrste. Uporabljajo se samo za vrste, pri katerih za vrsto specifične mejne vrednosti niso bile določene, in se ne uporabljajo za vrste, pri katerih še niso določili merila.

Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Predvsem pri zdravljenju hudih okužb so zaželeni lokalni podatki o odpornosti. Kjer je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb dvomljiva, se je nujno treba posvetovati s strokovnjakom.

| Splošno občutljive vrste | |
|---|----------------------------------|
| <u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> *+ | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) | |
| <i>Streptococcus</i> skupine milleri* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> * | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> * (skupina A) | |
| <i>Streptococcus</i> skupine viridans (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>) | |
| <u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> | |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> * | |
| <i>Legionella pneumophila</i> | |
| <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> * | |
| <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> | |
| <i>Prevotella</i> spp. | |
| <u>“Drugi” mikroorganizmi</u> | |
| <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * | |
| <i>Coxiella burnetii</i> | |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * | |
| Vrste, pri katerih je zdravljenje zaradi pridobljene odpornosti lahko vprašljivo | |
| PI_Text083116_2 | 29.11.2024 - Updated: 14.02.2025 |
| Page 13 of 17 | |

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| |
|---|
| <u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * |
| <u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> ** <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> ** <i>Proteus mirabilis</i> * |
| <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * |
| Po naravi odporni organizmi |
| <u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| *Učinek so zadovoljivo dokazali v kliničnih študijah. +Pri <i>S. aureus</i> , odpornem proti meticilinu, obstaja velika verjetnost, da je odporen tudi proti fluorokinolonom. Pri <i>S. aureus</i> , odpornem proti meticilinu, je opisana > 50 % stopnja odpornosti proti moksifloksacinu. #ESBL-pozitivni sevi so navadno odporni tudi proti fluorokinolonom. |

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Po enkratni enourni intravenski infuziji 400 mg so najvišjo koncentracijo v plazmi (približno 4,1 mg/l) opazili na koncu infundiranja; kar je v povprečju predstavljalo približno 26 % povečanje glede na koncentracije, opažene po peroralni uporabi (3,1 mg/l). Vrednost AUC (približno 39 mg h/l) po intravenski uporabi je le rahlo višja kot po peroralni (35 mg h/l), kar je v skladu z absolutno biološko uporabnostjo, ki je približno 91 %.

Intravenskega odmerka moksifloksacina bolnikom ni treba prilagoditi glede na starost ali spol.

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

Porazdelitev

Moksifloksacin se po ekstravaskularnem prostoru hitro razporedi. Volumen porazdelitve v dinamičnem ravnovesju (V_{ss}) je približno 2 l/kg. V poskusih *in vitro* in *ex vivo* so dokazali, da se ne glede na koncentracijo zdravila na plazemske beljakovine veže približno 40 do 42 % učinkovine. Moksifloksacin se v glavnem veže na serumske albumine.

Največja koncentracija 5,4 mg/kg v bronhialni sluznici in 20,7 mg/l v epitelijski tekočini (geometrični sredini) je bila dosežena 2,2 ure po peroralnem odmerku. Ustrezno najvišja koncentracija v alveolarnih makrofagih je bila 56,7 mg/kg. V tekočini kožnih mehurjev so 10 ur po intravenski uporabi izmerili koncentracijo 1,75 mg/l. Časovni profil koncentracije nevezane učinkovine v intersticijski tekočini je bil podoben kot v plazmi. Najvišja koncentracija nevezane učinkovine 1,0 mg/l (geometrična sredina) je bila dosežena približno 1,8 ure po intravenskem odmerku.

Biotransformacija

Moksifloksacin se biotransformira v II. fazi, izloča pa se s sečem (približno 40 %) in z žolčem/blatom (približno 60 %), in sicer kot nespremenjeno zdravilo, pa tudi v obliki žveplove spojine (M1) in glukuronida (M2). M1 in M2 sta edina pomembna presnovka pri ljudeh, oba pa sta mikrobiološko neaktivna.

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

Okvara ledvic

Farmakokinetika moksifloksacina ni bistveno drugačna pri bolnikih z okvaro ledvic (tudi če imajo očistek kreatinina > 20 ml/min/1,73 m²). Z oslavitvijo delovanja ledvic se koncentracije presnovka M2 (glukoronida) povečajo do 2,5-krat (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Okvara jeter

Na podlagi do sedaj opravljenih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter (Child-Pugh A, B) ni mogoče dokazati, ali obstajajo kakršne koli razlike v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri okvari jeter je posledično večja izpostavljenost M1 v plazmi, medtem ko je izpostavljenost nespremenjenemu zdravilu primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih prostovoljcih. Klinične izkušnje z uporabo moksifloksacina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter so pomanjkljive.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V običajnih študijah s ponavljajočimi odmerki je moksifloksacin pokazal hematološko toksičnost in hepatotoksičnost pri glodalcih in neglodalcih. Pri opicah so opazili toksične učinke na osrednje živčevje. Ti učinki so se pojavili po uporabi velikih odmerkov moksifloksacina ali po dolgotrajnem zdravljenju.

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

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

Po intraarterijskem injiciranju so opazili vnetne spremembe na periarterialnem mehkem tkivu; zato se je treba intraarterijskemu dajanju moksifloksacina izogniti.

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

In vitro je moksifloksacin imel vpliv na elektrofiziologijo srca, ki lahko povzroči podaljšanje intervala QT, čeprav ob velikih koncentracijah.

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Po intravenski uporabi moksifloksacina pri psih (30 mg/kg infundirano v 15, 30 ali 60 minutah) je bila stopnja podaljšanja intervala QT očitno odvisna od hitrosti infundiranja, tj. kolikor krajši je bil čas infundiranja, toliko izrazitejše je bilo podaljšanje intervala QT. Če je bil odmerek 30 mg/kg infundiran v 60 minutah, niso opazili podaljšanja intervala QT.

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah, kuncih in opicah so pokazale, da moksifloksacin prehaja skozi posteljico. Študije na podganah (p.o. in i.v.) in opicah (p.o.) niso pokazale teratogenih učinkov ali zmanjšanja plodnosti 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 toksičnostjo pri materi (20 mg/kg i.v.). Če je bila plazemska koncentracija enaka kot pri človeku pri terapevtskih odmerkih, se je pri opicah in kuncih povečala pojavnost splavov.

Znano je, da kinoloni, vključno z moksifloksacinom, povzročajo poškodbe hrustanca nosilnih sklepov pri še nerazvitih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
 raztopina natrijevega laktata
 voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Naslednje raztopine niso kompatibilne z raztopino moksifloksacina za infundiranje:

100 mg/ml (10 %) in 200 mg/ml (20 %) raztopina natrijevega klorida
 42 mg/ml (4,2 %) in 84 mg/ml (8,4 %) raztopina natrijevega hidrogenkarbonata

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

250 ml steklenica (brezbarvno steklo tipa II), zaprta s klorobutilnim/butilnim gumijastim zamaškom (prevlečen z etilen tetrafluoroetilenom) in aluminijško zaporko s plastičnim trakom, ki se odtrga. Steklenica vsebuje 250 ml raztopine za infundiranje. Na voljo so pakiranja po 1, 5 ali 10 steklenic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1 | Moxifloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Kompatibilnost z raztopino moksifloksacina za infundiranje 400 mg/250 ml je ugotovljena za naslednje raztopine:

vodo za injekcije, 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, 1 mol/l (1-molarna) raztopino natrijevega klorida, 50 mg/ml, 100 mg/ml, 400 mg/ml (5 %/10 %/40 %) raztopino glukoze, 200 mg/ml (20 %) raztopino ksilitola, Ringerjevo raztopino, sestavljeno raztopino natrijevega laktata (Hartmannova raztopina, raztopina Ringerjevega laktata).

Raztopine moksifloksacina za infundiranje se ne sme infundirati skupaj z drugimi zdravili.

Zdravila ne uporabite, če so v njem vidni delci ali če je raztopina motna.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/14/01048/013–015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 6. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 10. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 2. 2025