

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Moxiflox
400 mg
filmom obložena tableta
moksifloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 457,6 mg moksifloksacin hidrohlorida, što odgovara 400 mg moksifloksacina. Za popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Moxiflox tableta je tamnocrvena, plitka, bikonveksna, duguljasta filmom obložena tableta, s utisnutim "MX4" s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Moxiflox 400 mg filmom obložene tablete su namijenjene liječenju sljedećih bakterijskih infekcija kod bolesnika u dobi od 18 godina i starijih uzrokovanih bakterijama osjetljivim na moksifloksacin (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Kod sljedećih indikacija moksifloksacin treba primijeniti samo onda kada se primjena antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za liječenje ovih infekcija smatra neprikladnom:

- akutni bakterijski sinusitis
- akutna egzacerbacija hronične opstruktivne plućne bolesti, uključujući bronhitis

Kod sljedećih indikacija moksifloksacin treba primijeniti samo onda kada se primjena antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za početno liječenje ovih infekcija smatra neprikladnom ili kad takvo liječenje nije bilo učinkovito

- izvanbolnička pneumonija, osim teških slučajeva
- blaga do umjerena upalna bolest zdjelice (tj. infekcije gornjeg genitalnog sistema u žena, uključujući salpingitis i endometritis), bez pridruženog tuboovarijskog ili zdjeličnog apscesa.

Moxiflox filmom obložene tablete se ne preporučuju za primjenu u monoterapiji blage do umjerene upalne bolesti zdjelice, već se moraju davati u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekovima (npr. cefalosporinom) zbog povećane rezistencije *Neisseria gonorrhoeae* na moksifloksacin, osim ako se *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na moksifloksacin može isključiti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Moxiflox filmom obložene tablete se mogu, također, primjenjivati za nastavak toka terapije kod bolesnika koji su pokazali poboljšanje za vrijeme početnog liječenja intravenskim moksifloksacinom kod sljedećih indikacija:

- izvanbolničke pneumonije
- komplicirane infekcije kože i kožnih struktura.

Moxiflox filmom obložene tablete se ne smiju primjenjivati za početnu terapiju bilo kojeg oblika infekcija kože i kožnih struktura ili teške izvanbolničke pneumonije.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 400 mg jedanput na dan.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega/jetre

Kod bolesnika s blago do teško oštećenom funkcijom bubrega ili bolesnika na hroničnoj dijalizi tj. hemodijalizi i kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2 za više detalja).

Nedovoljno je podataka o bolesnicim s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3).

Stariji bolesnici i druge posebne populacije

Kod starijih osoba i bolesnika s niskom tjelesnom težinom nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Moksifloksacin je kontraindiciran kod djece i adolescenata (< 18 godina). Efikasnost i sigurnost moksifloksacina nisu utvrđeni kod djece i adolescenata (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Filmom obloženu tabletu treba progutati cijelu s dovoljno tekućine te se može uzimati neovisno o obrocima.

Trajanje primjene

Trajanje liječenja filmom obloženim tabletama sa 400 mg moksifloksacina treba biti sljedeće:

- | | |
|--|-------------|
| - akutna egzacerbacija hronične opstruktivne plućne bolesti, uključujući bronhitis | 5 - 10 dana |
| - izvanbolnička pneumonija | 10 dana |
| - akutni bakterijski sinusitis | 7 dana |
| - blaga do umjerena upalna bolest zdjelice | 14 dana |

Filmom obložene tablete sa 400 mg moksifloksacina ispitivane su u kliničkim ispitivanjima do najviše 14 dana liječenja.

Sekvencijalna (intravenska nakon koje slijedi peroralna) terapija

U kliničkim ispitivanjima sa sekvencijalnom terapijom, većina bolesnika prešla je s intravenske na peroralnu terapiju unutar 4 dana (izvanbolnička pneumonija) ili 6 dana (komplikirana infekcija kože i kožnih struktura). Preporučeno ukupno trajanje intravenskog i peroralnog liječenja je 7-14 dana za liječenje izvanbolničke pneumonije i 7-21 dan za liječenje komplikiranih infekcija kože i kožnih struktura.

Preporučena doza (400 mg jedanput dnevno) i trajanje terapije za indikaciju koja se liječi ne smiju se premašiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na moksifloksacin, druge hinolone ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).
- bolesnici mlađi od 18 godina.
- bolesnici koji u anamnezi imaju bolest/poremećaj tetiva povezan s liječenjem hinolonima.

I u pretkliničkim i u ispitivanjima na ljudima, uočene su promjene u elektrofiziologiji srca nakon izlaganja moksifloksacinu, u obliku produžavanja QT intervala. Zbog sigurnosti primjene lijeka, moksifloksacin je kontraindiciran kod bolesnika s:

- urođenim ili dokumentiranim stečenim produženjem QT-intervalu

- poremećajima ravnoteže elektrolita, osobito nekorigiranom hipokalijemijom
- klinički značajnom bradikardijom
- klinički značajnim zatajenjem srca sa smanjenom istisnom (ejekcijskom) frakcijom lijeve klijetke
- prethodnom anamnezom simptomatskih aritmija

Moksifloksacin se ne smije istovremeno primjenjivati s drugim lijekovima koji produžavaju QT interval (također vidjeti dio 4.5).

Zbog ograničenih kliničkih podataka, moksifloksacin je također kontraindiciran kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (Child Pugh C) i kod bolesnika s porastom transaminaza većim od 5 puta GGN (gornja granica normale).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjenu moksifloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su u prošlosti već imali ozbiljne alergijske reakcije kad su uzimali hinolone ili lijekove koji su sadržavali fluorohinolone (vidjeti dio 4.8). Liječenje tih bolesnika moksifloksacinom se smije započeti samo u nedostatku alternativne opcije liječenja te nakon pažljive procjene omjera dobrobit/rizik (vidjeti i dio 4.3).

Korist liječenja moksifloksacinom, posebno kod infekcija s niskim stepenom težine, treba procijeniti s obzirom na informacije sadržane u dijelu Upozorenja i mjere opreza.

Produženje QTc intervala i klinička stanja potencijalno vezana uz produženje QTc intervala
Pokazalo se da moksifloksacin kod nekih bolesnika produžava QTc interval na elektrokardiogramu. Analiza elektrokardiograma učinjenih u okviru programa kliničkih ispitivanja pokazala je produženje QTc intervala tokom terapije moksifloksacinom od $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4% od osnovne vrijednosti. S obzirom da kod žena postoji tendencija dužeg osnovnog QTc intervala u usporedbi s muškarcima, one mogu biti osjetljivije na lijekove koji produžavaju QTc interval. Stariji bolesnici također mogu biti osjetljiviji na učinak lijekova na QT interval.

Kod bolesnika koji uzimaju moksifloksacin treba oprezno davati lijekove koji mogu smanjiti razinu kalija u organizmu (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.5).

Kod bolesnika koji imaju predisponirajuće stanje za razvoj aritmija (posebno žene i stariji bolesnici) kao što su akutna ishemija miokarda ili produženje QT intervala, treba oprezno davati moksifloksacin, jer to može povećati rizik od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsade de pointes*) i srčani zastoj (vidjeti također dio 4.3). S obzirom da se produženje QT intervala može povećati s povećanjem koncentracije lijeka, preporučena doza se ne smije prekoračiti.

Ukoliko se tokom liječenja moksifloksacinom pojave znakovi srčane aritmije, liječenje treba prekinuti i učiniti EKG.

Reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije

Nakon prve primjene fluorohinolona, uključujući moksifloksacin, zabilježene su reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije. Čak i nakon prve primjene lijeka, anafilaktičke reakcije mogu uznapredovati do šoka opasnog po život. U takvim slučajevima liječenje moksifloksacinom treba obustaviti i započeti odgovarajuće liječenje (npr. liječenje šoka).

Teški poremećaji jetre

Zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može dovesti do zatajenja jetre (uključujući smrtno slučajevima) tokom primjene moksifloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da se prije nastavka liječenja obrate svom ljekaru ako se razviju simptomi fulminantne bolesti jetre npr. brzi razvoj astenije povezan sa žuticom, tamnim urinom, sklonošću krvarenju ili hepatičkom encefalopatijom.

U slučaju naznake poremećaja funkcije jetre, potrebno je napraviti testove/pretrage funkcije jetre.

Teške kožne nuspojave

Zabilježeni su slučajevi teških kožnih neželjenih reakcija, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, Stevens - Johnsonov sindrom i akutnu generalizovanu egzantematsku pustulozu, koje bi mogle biti opasne po život ili fatalne, sa moksifloksacinom (vidjeti dio 4.8). U vrijeme izdavanja recepta, pacijente treba upozoriti na znakove i simptome ozbiljnih kožnih reakcija i pažljivo ih pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove reakcije, moksifloksacin treba odmah prekinuti i razmotriti alternativni tretman. Ako je pacijent razvio ozbiljnu reakciju kao što su toksična epidermalna nekroliza, Stevens - Johnsonov sindrom ili akutna generalizovana egzantematska pustuloza uz upotrebu moksifloksacina, liječenje moksifloksacinom se ne smije ponovo započeti kod ovog pacijenta ni u jednom trenutku.

Bolesnici s predispozicijom za napadaje

Poznato je da hinoloni mogu potaknuti napadaje. Primjena treba biti oprezna kod bolesnika s poremećajima CNS-a ili u prisutnosti drugih faktora rizika koji mogu pogodovati napadima ili sniziti granični prag napadaja. U slučaju pojave napada, liječenje moksifloksacinom treba prekinuti te poduzeti odgovarajuće mjere.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave lijeka

Vrlo rijetki slučajevi nuspojave koje su prolongirane (traju mjesecima ili godinama), onesposobljavaju i potencijalno su ireverzibilne, zahvaćaju različite, ponekad višestruke tjelesne sisteme (mišićno-koštani, nervni, psihički i osjete) prijavljene su u bolesnika koji primaju hinolone i fluorohinolone bez obzira na njihovu dob i prethodno postojeće faktore rizika. Moksifloksacin treba prestati davati odmah nakon prvih znakova ili simptoma bilo kakve nuspojave, a bolesnicima je potrebno preporučiti da se za savjet obrate svom ljekaru koji im je propisao lijek.

Periferna neuropatija

Kod bolesnika koji su dobivali hinolone i fluorohinolone, zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzornomotoričke polineuropatije koja se manifestuje parestezijom, hipoestezijom, dizestezijom ili slabošću. Bolesnike koji se liječe moksifloksacinom treba savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog ljekara u slučaju pojave simptoma neuropatije, kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost, kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8).

Psihijatrijske reakcije

Psihijatrijske reakcije se mogu pojaviti već nakon prve primjene hinolona, uključujući moksifloksacin. U vrlo rijetkim slučajevima, depresija ili psihotične reakcije su dovele do suicidalnih misli i samoozljeđujućeg ponašanja kao što je pokušaj samoubistva (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave ovakvih reakcija kod bolesnika, treba prestati s primjenom moksifloksacina i poduzeti odgovarajuće mjere. Potreban je oprez u slučaju primjene moksifloksacina kod psihotičnih bolesnika ili kod bolesnika s psihijatrijskom bolesti u anamnezi.

Proljev povezan s primjenom antibiotika, uključujući kolitis

Tokom primjene antibiotika širokog spektra, uključujući moksifloksacin, zabilježena je pojava proljeva povezanog s primjenom antibiotika i kolitisa povezanog s primjenom antibiotika, uključujući pseudomembranozni kolitis i proljev zbog infekcije s *Clostridium difficile* koji mogu varirati u težini od blagih proljeva do fatalnog kolitisa. Zato je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod bolesnika kod kojih se pojavi ozbiljan proljev za vrijeme primjene moksifloksacina ili nakon nje. Ako postoji sumnja na proljev povezan s primjenom antibiotika ili kolitis povezan s primjenom antibiotika, ili je dijagnoza potvrđena, liječenje antibioticima, uključujući moksifloksacin, treba prekinuti i odmah poduzeti odgovarajuće terapijske mjere. Nadalje, treba poduzeti odgovarajuće mjere za kontrolu infekcije kako bi se smanjio rizik njezinog prijenosa. Lijekovi koji sprječavaju peristaltiku kontraindicirani su kod bolesnika koji razvijaju ozbiljan proljev.

Bolesnici s mijastenijom gravis

Zbog mogućnosti pogoršanja simptoma, moksifloksacin treba davati s oprezom bolesnicima koji boluju od mijastenije gravis.

Upala tetive, ruptura tetive

Tokom terapije hinolonima, uključujući moksifloksacin, mogu se javiti upala i ruptura tetive (posebno, ali ne ograničeno Ahilove tetive), ponekad bilateralno, čak unutar 48 sati od početka liječenja, te su zabilježene do nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.3 i 4.8). Rizik od pojave tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, bolesnika s transplantatima čvrstih organa i osoba na istovremenoj terapiji kortikosteroidima. Zato je potrebno izbjegavati istovremenu primjenu kortikosteroida. Kod prvih znakova tendinitisa (npr. bolno oticanje, upala) liječenje moksifloksacinom treba prekinuti i razmotriti alternativno liječenje. Zahvaćeni(e) ud(ovi) treba odgovarajuće liječiti (npr. imobilizacija). Ako se pojave znakovi tendinopatije, kortikosteroidi se ne smiju primijeniti.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

Epidemiološke studije izvještavaju o povećanom riziku od aneurizme i disekcije aorte, posebno u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorohinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorohinolone (vidjeti dio 4.8).

Zato se fluorohinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti ili s urođenom bolesti srčanih zalistaka u porodičnoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja predstavljaju predispoziciju:

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuov arteritis ili arteritis divovskih stanica ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatni
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture može biti povećan i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

U slučaju nagle boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnicima treba savjetovati da se odmah obrate ljekaru na odjelu hitne pomoći.

Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, nove pojave palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Stariji bolesnici s poremećajima funkcije bubrega moraju oprezno primjenjivati moksifloksacin ukoliko ne mogu kontinuirano unositi u organizam primjerene količine tekućine, jer dehidracija može povećati rizik od zatajenja bubrega.

Poremećaji vida

Ako se vid ošteti ili dođe do bilo kakvih učinaka na oči, odmah se treba obratiti očnom specijalisti (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8).

Disglikemija

Kao i kod svih fluorohinolonskih antibiotika, poremećaji glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju, prijavljeni su kod primjene moksifloksacina. U bolesnika liječenih moksifloksacinom, disglikemija se pojavljuje pretežno u starijih dijabetičkih bolesnika koji se istovremeno liječe oralnim hipoglikemičnim lijekovima (npr. sulfonilureja) ili s inzulinom. Prijavljeni su slučajevi kome. U dijabetičkih bolesnika se preporučuje pažljivo praćenje glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8).

Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Hinoloni kod bolesnika mogu uzrokovati fotosenzitivne reakcije. Međutim, ispitivanja su pokazala da moksifloksacin ima manji rizik od uzrokovanja fotosenzitivnosti. Međutim, bolesnicima treba savjetovati da tokom liječenja moksifloksacinom izbjegavaju izlaganje UV-zračenju ili produženo izlaganje i/ili izlaganje jakoj sunčevoj svjetlosti.

Bolesnici s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolesnici s obiteljskom anamnezom ili stvarnim nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze skloni su hemolitičkim reakcijama za vrijeme liječenja hinolonima. Stoga se moksifloksacin mora oprezno primjenjivati kod ovih bolesnika.

Bolesnice s upalnom bolešću zdjelice

Za bolesnice s kompliciranom upalnom bolešću zdjelice (npr. povezanom s tuboovarijskim ili zdjeličnim apscesom), za koju se smatra da je potrebno intravensko liječenje, liječenje moksifloksacinom se ne preporučuje.

Upalnu bolest zdjelice može uzrokovati *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na fluorohinolone. Stoga u takvim slučajevima empirijsko liječenje moksifloksacinom mora se istovremeno primjenjivati s drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporinom) osim ako se *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na moksifloksacin može isključiti. Ako se kliničko poboljšanje ne postigne nakon 3 dana liječenja, terapija se mora ponovno razmotriti.

Bolesnici s posebnim kompliciranim infekcijama kože i kožnih struktura

Klinička djelotvornost intravenski primijenjenog moksifloksacina u liječenju infekcija teških opekлина, fasciitisa i infekcija dijabetičkog stopala s osteomijelitisom nije utvrđena.

Interferencija s biološkim testovima

Terapija moksifloksacinom može interferirati s nalazom uzgoja kulture *Mycobacterium spp.* supresijom rasta mikobakterija, uzrokujući lažno negativne nalaze uzoraka uzetih od bolesnika koji se trenutno liječe moksifloksacinom.

Bolesnici s MRSA infekcijama

Moksifloksacin se ne preporučuje za liječenje MRSA infekcija. U slučaju suspektne ili potvrđene MRSA infekcije, treba započeti liječenje odgovarajućim antibiotikom (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Zbog štetnih učinaka na hrskavicama kod mladih životinja (vidjeti dio 5.3), primjena moksifloksacina u djece i adolescenata mladih od 18 godina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s lijekovima

Aditivni učinak moksifloksacina i drugih lijekova koji mogu produžiti QTc interval na produženje QT intervala ne može se isključiti. To može dovesti do povećanog rizika od nastanka ventrikularnih aritmija, uključujući *torsade de pointes*. Zbog toga je istovremena primjena moksifloksacina i sljedećih lijekova kontraindicirana (također vidjeti dio 4.3):

- antiaritmici klase IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmici klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- antipsihotici (npr. fenotijazini, pimoqid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- triciklički antidepresivi
- neki antimikrobni lijekovi (sakvinavir, sparfloksacin, eritromicin i.v., pentamidin, antimalarici posebno halofantrin)
- neki antihistaminici (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- drugi (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

Moksifloksacin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu smanjiti razinu kalija (npr. diuretike Henleove petlje i diuretike tiazidnog tipa, laksative i klizme [visoke doze], kortikosteroide, amfotericin B) ili lijekove koji su povezani s klinički značajnom bradikardijom.

Između primjene moksifloksacina i lijekova koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katione (npr.

antacidi koji sadrže magnezij ili aluminij, tablete didanozina, sukralfat, lijekovi koji sadrže željezo ili cink) mora proći približno 6 sati.

Istovremena primjena aktivnog ugljena i peroralne doze od 400 mg moksifloksacina dovela je do izrazitog sprječavanja apsorpcije lijeka i smanjene sistemske raspoloživosti lijeka za više od 80%. Stoga se istovremena primjena ova dva lijeka ne preporučuje (osim za slučajeve predoziranja, također vidjeti dio 4.9).

Prilikom ponovljenog doziranja kod zdravih dobrovoljaca, moksifloksacin je povisio vršne koncentracije digoksina (C_{max}) za približno 30% bez uticaja na AUC ili najniže koncentracije lijeka. Nisu potrebne mjere opreza za primjenu s digoksinom.

U ispitivanjima provedenim na dobrovoljcima s dijabetesom, istovremena primjena peroralnog moksifloksacina s glibenklamidom rezultirala je smanjenjem od približno 21% u vršnim koncentracijama glibenklamida u plazmi. Kombinacija glibenklamida i moksifloksacina bi teoretski mogla uzrokovati blagu i prolaznu hiperglikemiju. Međutim, zabilježene promjene u farmakokinetici glibenklamida nisu prouzrokovale promjene farmakodinamičkih parametara (glukoza u krvi, inzulin). Stoga između moksifloksacina i glibenklamida nisi utvrđene klinički značajne interakcije.

Promjene INR-a

Zabilježen je veliki broj slučajeva koji pokazuju povećanje aktivnosti oralnog antikoagulansa kod bolesnika koji primaju antibiotike, posebno fluorohinolone, makrolide, tetracikline, kotrimoksazol i neke cefalosporine. Čini se da su infektivna i upalna stanja, dob i opšte stanje bolesnika faktori rizika. U takvim je okolnostima teško ocijeniti da li su poremećaj INR-a (internacionalni normalizirani omjer) uzrokovali infekcija ili liječenje. Kao mjeru opreza treba uvesti češće praćenje INR-a. Ako je potrebno, mora se prilagoditi doza oralnog antikoagulansa.

Klinička ispitivanja su pokazala da pri istovremenoj primjeni ranitidina, probenecida, oralnih kontraceptiva, nadomjestaka kalcija, parenteralno primijenjenog morfina, teofilina, ciklosporina ili itrakonazola s moksifloksacinom, nema interakcija.

In vitro ispitivanja s humanim enzimima citohroma P450 potvrdila su ove nalaze. S obzirom na ove rezultate, metabolička interakcija putem enzima citohroma P450 nije vjerojatna.

Interakcija s hranom

Nema klinički značajnih interakcija moksifloksacina s hranom uključujući mliječne proizvode.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene moksifloksacina tokom trudnoće kod ljudi nije procijenjena. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Moksifloksacin se ne smije primjenjivati kod trudnica zbog eksperimentalno pokazanog rizika od oštećenja hrskavice pod opterećenjem kod mladih životinja uslijed primjene fluorohinolona i reverzibilnih oštećenja zglobova opisanih kod djece koja su primala fluorohinolone (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ne postoje raspoloživi podaci kod žena koje doje. Pretklinički podaci upućuju da se male količine moksifloksacina izlučuju u mlijeko. Uslijed nedostatka podataka kod ljudi i eksperimentalno pokazanog rizika od oštećenja hrskavice pod opterećenjem kod mladih životinja zbog primjene fluorohinolona, dojenje je kontraindicirano tokom terapije moksifloksacinom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (pažnja prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Nisu provedena ispitivanja učinka moksifloksacina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Međutim, fluorohinoloni, uključujući moksifloksacin, mogu narušiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama uslijed reakcija centralnog nervnog sistema (npr. omaglice; akutnog, prolaznog gubitka vida; vidjeti dio 4.8) ili akutnog i kratkotrajnog gubitka svijesti (sinkopa; vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da prije upravljanja vozilima ili rada sa mašinama provjere kako reagiraju na moksifloksacin.

4.8 Nuspojave

Nuspojave koje su zabilježene u svim kliničkim ispitivanjima s moksifloksacinom od 400 mg (peroralna i sekvencijalna terapija) razvrstane su prema učestalosti i navedene niže u tekstu:

Osim mučnine i proljeva, sve druge nuspojave javile su se s učestalošću manjom od 3%.

Unutar pojedine grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kao:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Organski sistem	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	superinfekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama ili gljivicama npr. oralna i vaginalna kandidijaza				
Poremećaji krvi i limfnog sistema		anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, trombocitemija, eozinofilija krvi, produženo protrombinsko vrijeme/povećane vrijednosti INR		povišena razina protrombina/snižene vrijednosti INR, agranulocitoza, pancitopenija	

Poremećaji imunološkog sistema		alergijska reakcija (vidjeti dio 4.4)	anafilaksija, vrlo rijetko, uključujući po život opasan šok (vidjeti dio 4.4), alergijski edem/angioedem (uključujući edem grkljana koji potencijalno može ugroziti život, vidjeti dio 4.4)		
Endokrini sistem				Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperlipidemija	hiperglikemija, hiperuricemija	hipoglikemija, hipoglikemična koma	
Psihijatrijski poremećaji*		tjeskobne reakcije, psihomotorna hiperaktivnost/agitacija	emocionalna labilnost, depresija (vrlo rijetko može kulminirati samoozljeđujućim ponašanjem, kao što su suicidalne ideacije/misli ili pokušaji samoubistva, vidjeti dio 4.4), halucinacije, delirij	depersonalizacija, psihotične reakcije (mogu kulminirati samoozljeđujućim ponašanjem, kao što su suicidalne ideacije/misli ili pokušaji samoubistva, vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji nervnog sistema*	glavobolja, omaglica	parestezija i dizestezija, poremećaji osjeta okusa (vrlo rijetko uključujući ageuziju), smetenost i dezorijentiranost, poremećaji spavanja (prvenstveno nesanica), tremor, vrtoglavica, somnolencija	hipoestezija, poremećaji njuha (uključujući anosmiju), patološki snovi, poremećaj koordinacije (uključujući poremećaje hoda, posebice zbog omaglice ili vrtoglavice), napadi (uključujući "grand mal" konvulzije, vidjeti dio 4.4), poremećaj pažnje, poremećaji govora, gubitak pamćenja (amnezija), periferna neuropatija i polineuropatija	hiperestezija	

Poremećaji oka*		poremećaji vida, uključujući dvoslike i zamućenje vida (posebice tokom reakcije CNS-a, vidjeti dio 4.4)	fotofobija	prolazni gubitak vida (posebice tokom reakcije CNS-a, vidjeti dijelove 4.4 i 4.7), uveitis i bilateralna transiluminacija irisa (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji uha i labirinta*			tinitus, oštećenje sluha uključujući gluhoću (uglavnom reverzibilnu)		
Srčani poremećaji **	produženje QT intervala kod bolesnika s hipokalijemijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	produženje QT intervala (vidjeti dio 4.4), palpitacije, tahikardija, fibrilacija atrijska, angina pectoris	ventrikularne tahiaritmije, sinkopa (tj. akutni i kratkotrajni gubitak svijesti)	nespecifične aritmije, <i>Torsade de Pointes</i> (vidjeti dio 4.4), zastoj srca (vidjeti dio 4.4)	
Krvožilni poremećaji **		vazodilatacija	hipertenzija, hipotenzija	vaskulitis	
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja		dispneja (uključujući astmatična stanja)			
Poremećaji probavnog sistema	mučnina, povraćanje, bolovi u probavnom sistemu abdomenu, proljev	smanjeni apetit i unos hrane, zatvor, dispepsija, flatulencija, gastritis, povišene vrijednosti amilaze	disfagija, stomatitis, kolitis povezan s primjenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis, u vrlo rijetkim slučajevima povezan s životno opasnim komplikacijama (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti transaminaza	poremećaj funkcije jetre (uključujući povišene vrijednosti LDH), povišene vrijednosti bilirubina, povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	žutica, hepatitis (pretežno holestatski)	fulminantni hepatitis koji može dovesti do životno opasnog zatajenja jetre (uključujući smrtno slučajevima, vidjeti dio 4.4)	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež, osip, urtikarija, suha koža		bulozne kožne reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom, ili toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasne po život, vidjeti dio 4.4)	akutna generalizovana egzantematiska pustuloza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		artralgija, mialgija	tendinitis (vidjeti dio 4.4), mišićni grčevi, trzanje mišića, mišićna slabost	ruptura tetive (vidjeti dio 4.4), artritis, rigidnost mišića, pogoršanje simptoma mijastenije gravis (vidjeti dio 4.4)	rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		dehidracija	poremećaj funkcije bubrega (uključujući porast vrijednosti BUN (dušik iz ureje u krvi) i kreatinina), zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene*		opšta slabost (pretežno astenija ili umor), bolna stanja (uključujući bol u leđima, prsištu, zdjelici i udovima), znojenje	edem		

* Vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (mjeseci ili godine) onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih teških nuspojava lijeka koje zahvaćaju nekoliko, ponekad višestruko, klasificirane organske sisteme i osjete (uključujući reakcije kao što su kao što su tendinitis, puknuće tetive, artralgija, bol u ekstremitetima, smetnje u hodanju, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja kao i narušen sluh, vid te osjet okus i mirisa) povezani su s primjenom hinolonskih i fluorohinolonskih antibiotika, u nekim slučajevima bez obzira na prethodno postojeće faktore rizika (vidjeti dio 4.4).

**Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorohinolone (vidjeti dio 4.4).

Postoje izvještaji o vrlo rijetkim nuspojavama prijavljenim nakon liječenja drugim fluorohinolonomima, a koje bi se također mogle pojaviti tokom liječenja moksifloksacinom: povećan intrakranijalni pritisak (uključujući pseudotumor mozga), hipernatrijemija, hiperkalcemija, hemolitička anemija, rabdomioliza, fotosenzitivne reakcije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za

**Odobreno
ALMBIH
28.1.2021.**

formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nakon slučajnog predoziranja ne preporučuju se nikakve specifične protumjere. U slučaju predoziranja, treba provesti simptomatsko liječenje. Preporučuje se praćenje EKG-a, s obzirom na mogućnost produženja QT intervala. Istovremena primjena aktivnog ugljena s peroralnom dozom moksifloksacina od 400 mg smanjit će sistemsku raspoloživost lijeka za više od 80%. Primjena aktivnog ugljena dok je lijek još u fazi apsorpcije može biti od koristi jer se na taj način sprječava prekomjerno povećanje sistemske izloženosti moksifloksacinu u slučaju oralnog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, hinolonski antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01MA14

Mehanizam djelovanja

Moksifloksacin *in vitro* djeluje na širok spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih patogena.

Baktericidno djelovanje moksifloksacina posljedica je inhibicije obje topoizomeraze tipa II (DNK giraze i topoizomeraze IV), koje su potrebne za replikaciju, transkripciju i reparaciju bakterijske DNK. Čini se da metoksi skupina na položaju C8 doprinosi pojačanoj aktivnosti i manjoj selekciji rezistentnih mutanata Gram-pozitivnih bakterija u usporedbi sa vodikom na položaju C8. Prisutnost velike bicikloaminske skupine na položaju C7 sprječava aktivno izbacivanje antibiotika iz bakterijskih stanica, povezano s genima *nor A*, odnosno *pmr A*, koji su uočeni kod nekih Gram-pozitivnih bakterija.

Farmakodinamička ispitivanja pokazuju da stepen baktericidnosti moksifloksacina zavisi od njegove koncentracije. Utvrđeno je da se minimalne baktericidne koncentracije (MBK) nalaze u istom rasponu kao i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK).

Učinak na crijevnu floru kod ljudi

Nakon peroralne primjene moksifloksacina kod dobrovoljaca, zabilježene su sljedeće promjene u crijevnoj flori: smanjen broj *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, a također i broj anaeroba *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* i *Peptostreptococcus spp.* Broj *Bacteroides fragilis* se povećao. Ove promjene su se normalizirale tokom dvije sedmice.

Mehanizam razvoja rezistencije

Mehanizmi razvoja rezistencije koji inaktiviraju peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide i tetracikline, ne utiču na antibakterijsko djelovanje moksifloksacina.

Drugi mehanizmi rezistencije, kao što su barijere koje onemogućuju prodor lijeka (svojevremeno za

Pseudomonas aeruginosa) i mehanizmi izbacivanja (efluksa) iz stanice, mogu uticati na osjetljivost na moksifloksacin.

In vitro rezistencija na moksifloksacin stiče se postupnim procesom mutacije ciljnih mjesta na obje topoizomeraze tipa II, DNK girazi i topoizomerazi IV. Moksifloksacin je loš supstrat za aktivne mehanizme efluksa kod Gram-pozitivnih mikroorganizama.

Zapažena je križna rezistencija s drugim fluorohinolonima. Međutim, s obzirom da moksifloksacin inhibira i topoizomerazu II i IV sa sličnim djelovanjem u nekih Gram-pozitivnih bakterija, takve bakterije mogu biti rezistentne na druge hinolone, a osjetljive na moksifloksacin.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti kliničkog MIK-a i disk-difuzijske metode za moksifloksacin sukladno EUCAST-u (engl. *European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing*) (01.01.2012):

Organizam	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
	≥ 24 mm	< 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
	≥ 22 mm	< 22 mm
<i>Streptococcus</i> Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
	≥ 18 mm	< 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
	≥ 25 mm	< 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
	≥ 23 mm	< 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
	≥ 20 mm	< 17 mm
Granične vrijednosti koje ne ovise o vrsti mikroorganizma *	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Granične vrijednosti koje ne ovise o vrsti mikroorganizma uglavnom su utvrđene na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i nisu ovisne o raspodjeli MIK-a specifičnih vrsta. Njima se treba rukovoditi samo za vrste za koje ne postoji granična vrijednost specifična za vrstu mikroorganizama, a ne za vrste kod kojih tek treba odrediti kriterije interpretacije rezultata.

Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije određenih vrsta mikroorganizama može varirati kako po zemljopisnim područjima, tako i vremenski te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno pri liječenju teških infekcija. Ukoliko se lokalna prevalencija rezistencije pokaže takvom da korist lijeka, barem za neke vrste infekcija, postaje upitna, po potrebi treba zatražiti savjet stručnjaka.

<p><u>Vrste mikroorganizama koje su obično osjetljive</u></p> <p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus*</i> (osjetljiv na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus milleri group*</i> (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i> (skupina A) Skupina <i>Streptococcus 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>)</p> <p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.</p> <p><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></p> <p><u>Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem</u></p> <p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis*</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentan na meticilin)⁺</p> <p><u>Aerobni Gram-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></p> <p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis*</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.*</p> <p><u>Mikroorganizmi s urođenom rezistencijom</u></p> <p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>* Klinička ispitivanja u odobrenim indikacijama pokazala su da je djelotvornost lijeka na osjetljive sojeve zadovoljavajuća. # Sojevi koji proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (ESBL, engl. <i>expanded spectrum beta-lactamase</i>) obično su rezistentne na fluorohinolone) ⁺ Stopa rezistencije > 50% u jednoj ili više zemalja</p>

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija i bioraspoloživost

Moksifloksacin se nakon peroralne primjene apsorbira brzo i gotovo potpuno. Apsolutna bioraspoloživost je približno 91%.

Farmakokinetike su linearne u rasponu od 50 - 800 mg kada se lijek daje u jednokratnoj dozi i do 600 mg kada se daje jednom dnevno tokom 10 dana. Nakon peroralne doze od 400 mg, vršne koncentracije od 3,1 mg/l dostižu se 0,5 - 4 h nakon primjene. Najviše i najniže koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (400 mg jednom dnevno) bile su 3,2 odnosno 0,6 mg/l. U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost u intervalu doziranja približno je 30% veća nego nakon prve doze.

Distribucija

Moksifloksacin se brzo raspodjeljuje u ekstravaskularni prostor; nakon primjene doze od 400 mg,

opaža se AUC od 35 mgh/l. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) približno je 2 l/kg. *In vitro* i *ex vivo* ispitivanja pokazala su vezanje na proteine od približno 40 - 42% neovisno o koncentraciji lijeka. Moksifloksacin se uglavnom veže na serumski albumin.

Nakon primjene jednokratne peroralne doze moksifloksacina od 400 mg, opažene su sljedeće vršne koncentracije (geometrijska srednja vrijednost):

Tkivo	Koncentracija	Omjer tkivo:plazma
plazma	3,1 mg/l	-
slina	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
tekućina u upaljenom mjehuriću na koži	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
bronhalna sluznica	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
alveolarni makrofagi	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
epitelna tekućina	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 tekućina	1,0 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}
ženski genitalni sistem*	10,2 ⁴ mg/kg	1,7 ^{2,4}

* intravenska primjena jednokratne doze od 400 mg

¹ 10 sati nakon primjene

² koncentracija nevezanog lijeka

³ od 3 do 36 sati nakon doze

⁴ na završetku infuzije

Biotransformacija

Moksifloksacin podliježe II. fazi biotransformacije i izlučuje se putem renalnih i bilijarnih/fekalnih puteva kao nepromijenjeni lijek i u obliku sulfo-spoja (M1) te glukuronida (M2). M1 i M2 su jedini važni metaboliti kod ljudi, a oba su mikrobiološki neaktivna.

U kliničkim ispitivanjima I. faze i u ispitivanjima *in vitro* nisu primijećene metaboličke farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima koji podliježu reakcijama I. faze biotransformacije putem citohrom P450 enzima. Ne postoji naznaka oksidativnog metabolizma.

Eliminacija

Moksifloksacin se eliminira iz plazme sa srednjim terminalnim poluvijekom od približno 12 sati. Nakon primjene doze od 400 mg, prosječni prividni ukupni klirens iz tijela iznosi 179-246 ml/min. Bubrežni klirens je približno 24-53 ml/min, što ukazuje na djelomičnu tubularnu reapsorpciju lijeka u bubrežima.

Nakon primjene doze od 400 mg, mokraćom (približno 19% nepromijenjenog lijeka, oko 2,5% u obliku M1, oko 14% u obliku M2) i stolicom (približno 25% nepromijenjenog lijeka, oko 36% u obliku M1, u M2 obliku se ne izlučuje) se izlučuje približno 96% primijenjene doze.

Kod istovremene primjene moksifloksacina i ranitidina ili probenecida, bubrežni klirens ishodišnog lijeka nije se promijenio.

Starije osobe i bolesnici niske tjelesne težine

Kod zdravih dobrovoljaca s niskom tjelesnom težinom (kao što su žene) i u starijih dobrovoljaca uočene su više koncentracije u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetička svojstva moksifloksacina kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (i s klirensom kreatinina >20 ml/min/1,73 m²) znatno se ne razlikuju. Sa slabljenjem bubrežne funkcije, koncentracije metabolita M2 (glukuronid) povisuju se do 2,5 puta (s klirensom kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Oštećenje funkcije jetre

**Odobreno
ALMBIH
28.1.2021.**

Na temelju do sada provedenih farmakokinetičkih ispitivanja kod bolesnika sa zatajenjem jetre (Child-Pugh A, B) ne može se utvrditi postoje li ikakve razlike u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Oštećena funkcija jetre povezuje se s većom izloženošću M1 u plazmi, dok je izloženost ishodišnom lijeku usporediva s izloženošću kod zdravih dobrovoljaca. Iskustva o kliničkoj primjeni moksifloksacina kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nisu dostatna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci na krvotvorni sistem (blago smanjenje broja eritrocita i trombocita) primijećeni su kod štakora i majmuna. Kao i kod drugih hinolona, primijećena je hepatotoksičnost (povećanje vrijednosti jetrenih enzima i vaskularna degeneracija) kod štakora, majmuna i pasa. Kod majmuna je uočeno toksično djelovanje na centralni nervni sistem (konvulzije). Ti su učinci primijećeni tek nakon liječenja velikim dozama moksifloksacina ili nakon produženog liječenja.

U in vitro ispitivanjima na bakterijama ili na stanicama sisavaca utvrđeno je da moksifloksacin, kao i drugi hinoloni, djeluje genotoksično. Budući da se ti učinci mogu objasniti interakcijom s bakterijskom girazom i, kod viših koncentracija, interakcijom s topoizomerazom II u stanicama sisavaca, možemo pretpostaviti koliki je prag koncentracije za genotoksičnost. U in vivo ispitivanjima, usprkos primjeni vrlo velikih doza moksifloksacina, genotoksičnost nije ustanovljena. Stoga se može osigurati dovoljna granica sigurnosti za terapijsku dozu kod ljudi. Moksifloksacin nije bio kancerogen u inicijacijsko-promocijskom ispitivanju kod štakora.

Mnogo je hinolona fotoreaktivno i mogu uzrokovati fototoksičnost, fotomutagenost i fotokarcinogenost. Suprotno tome, opsežnim programom in vitro i in vivo ispitivanja, dokazano je da moksifloksacin nema fototoksične i fotogenotoksične osobine. Drugi su hinoloni u jednakim uslovima izazvali te učinke.

Pri visokim koncentracijama, moksifloksacin je inhibitor brze komponente zakašnjelog rektifikacijskog dotoka kalija u srce i tako može potaknuti produženje QT intervala. U toksikološkim ispitivanjima kod pasa kod kojih su primijenjene peroralne doze ≥ 90 mg/kg, koncentracija u plazmi iznosila je ≥ 16 mg/l, što je uzrokovalo produženje QT intervala, ali ne i aritmije. Tek nakon vrlo velike kumulativne intravenske primjene, više od 50 puta veće od doze u ljudi (>300 mg/kg), zbog koje je koncentracija u plazmi bila ≥ 200 mg/l (više od 40 puta veća od terapijske razine), primijećena je pojava reverzibilnih ventrikularnih aritmija, ali bez smrtnog ishoda.

Poznato je da hinoloni uzrokuju oštećenja hrskavice glavnih sinovijalnih zglobova mladih životinja. Najmanja peroralna doza moksifloksacina, koja je u štenadi djelovala toksično na zglobove, bila je četiri puta veća od najveće preporučene terapijske doze od 400 mg izražene u mg/kg (uz pretpostavku da je tjelesna masa 50 kg); koncentracije u plazmi bile su dva do tri puta veće nego nakon primjene najveće terapijske doze.

Ispitivanja toksičnosti kod štakora i majmuna (ponovljena primjena doza tokom šest mjeseci) nisu otkrila naznake vezane uz okultotoksični rizik. kod pasa su visoke peroralne doze (≥ 60 mg/kg) koje su dovele do koncentracija u plazmi ≥ 20 mg/l uzrokovale promjene u elektroretinogramu i izolirane slučajeve atrofije retine.

U ispitivanjima uticaja moksifloksacina na reprodukciju provedenim na štakorima, kunićima i majmunima je utvrđeno da lijek prolazi kroz placentu. Ispitivanja na štakorima (p.o. i i.v.) te majmunima (p.o.) nisu dokazala teratogenost ili oštećenje plodnosti nakon primjene moksifloksacina. Malo povećanje incidencije malformacija kralježaka i rebara uočeno je kod fetusa kunića, no samo pri dozi (20 mg/kg i.v.) koja je bila povezana s teškom maternalnom toksičnošću. Kada je terapijska koncentracija u plazmi bila jednaka kao kod ljudi, kod majmuna i kunića povećala se incidencija abortusa. Nakon primjene doza 63 puta većih od najveće preporučene (u mg/kg), s koncentracijama u plazmi koje su se kretale u rasponu terapijskih doza za ljude, kod štakora je primijećena smanjena težina fetusa, povećanje prenatalne smrtnosti, nešto duže trajanje graviditeta i povećanje spontane aktivnosti kod neke mladunčadi (mužjaka i ženki).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstancii

Jezgra tablete

**Odobreno
ALMBIH
28.1.2021.**

mikrokristalična celuloza
manitol
natrij škrob glikolat tip A
silicij dioksid anhidrovani
magnezij stearat

Film ovojnica

Opadry II33G24737 Pink (hidroksipropilmetil celuloza, laktoza monohidratna, titan dioksid, polietilen glikol, triacetin, željezo oksid crveni, željezo oksid crni, pigment FD&C Blue #2 Aluminum Lake) prečišćena voda
bijeli pčelinji vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.
Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakovanja (blisteri od PVC / PVDC (250/40) Al folije): 5 (1 blister sa 5 tableta) ili 10 filmom obloženih tableta (2 blistera po 5 tableta) u kutijama.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Moxiflox 400 mg filmom obložena tableta (5 filmom obloženih tableta): 04-07.3-1-8556/19 od 28.01.2021.

Moxiflox 400 mg filmom obložena tableta (10 filmom obloženih tableta): 04-07.3-1-8557/19 od 28.01.2021.

**Odobreno
ALMBIH
28.1.2021.**

**Odobreno
ALMBIH
28.1.2021.**