

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Melvedok 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg moksifloksacina (u obliku klorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: boja sunset yellow aluminium lake (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Duguljaste, bikonveksne, blijedo narančaste filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Dimenzije svake tablete su približno 20 mm x 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melvedok 400 mg filmom obložene tablete su indicirane za liječenja niže navedenih bakterijskih infekcija u bolesnika u dobi od 18 godina i starijih uzrokovanih bakterijama osjetljivim na moksifloksacin (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Moksifloksacin se za sljedeće indikacije treba primijeniti samo onda kada se uporaba drugih antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za liječenje ovih infekcija smatra neprikladnom:

- akutni bakterijski sinusitis (dijagnosticiran na odgovarajući način);
- akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitis (dijagnosticirana na odgovarajući način);

Moksifloksacin se za sljedeće indikacije treba primijeniti samo onda kad se uporaba antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za početno liječenje ovih infekcija smatra neprikladnom ili kad takvo liječenje nije bilo učinkovito:

- izvanbolnički stečene pneumonije, osim teških oblika;
- blage do umjereno teške upalne bolesti zdjelice (kao što su infekcije gornjeg genitalnog trakta u žena, uključujući salpingitis i endometritis), bez pridruženog tubo-ovarijskog ili zdjeličnog apscesa.

Melvedok 400 mg filmom obložene tablete ne preporučuju se kao monoterapija kod blage do umjereno teške zdjelične upalne bolesti, već se trebaju primijeniti u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporin) zbog porasta rezistencije *Neisseria gonorrhoeae* na moksifloksacin, osim ako se moksifloksacin-rezistentna *Neisseria gonorrhoeae* može isključiti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Melvedok 400 mg filmom obložene tablete mogu se također primjenjivati za nastavak liječenja bolesnika koji su pokazali poboljšanje za vrijeme početnog liječenja intravenskim moksifloksacinom kod sljedećih indikacija:

- izvanbolnički stečene pneumonije;
- komplicirane infekcije kože i njezinih struktura.

Melvedok 400 mg filmom obložene tablete ne smiju se primjenjivati za početno liječenje bilo kojeg oblika infekcija kože i njezinih struktura niti teških oblika izvanbolnički stečene pneumonije.

Treba uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje (odrasli)

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

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Dozu ne treba prilagođavati u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika na kroničnoj dijalizi npr. hemodijalizi i kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (za više detalja vidjeti dio 5.2).

Nema dovoljno podataka o primjeni lijeka u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3).

Druge posebne populacije

U starijih bolesnika i bolesnika niske tjelesne težine dozu lijeka nije potrebno prilagođavati.

Pedijatrijska populacija

Moksifloksacin je kontraindiciran u djece i adolescenata (< 18 godina).

Sigurnost i djelotvornost moksifloksacina u djece i adolescenata nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Filmom obloženu tabletu treba progutati cijelu, s dovoljnom količinom tekućine, a može se uzeti neovisno o uzimanju hrane.

Trajanje liječenja

Liječenje Melvedok 400 mg filmom obloženim tabletama treba trajati kao što je navedeno:

- | | |
|---|-------------|
| - Akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitis | 5 – 10 dana |
| - Izvanbolnički stečena pneumonija | 10 dana |
| - Akutni bakterijski sinusitis | 7 dana |
| - Blaga do umjereno teška upalna bolest zdjelice | 14 dana |

Moksifloksacin je ispitivan u kliničkim ispitivanjima u kojima je liječenje trajalo do najviše 14 dana.

Sekvencijska terapija (intravenska primjena nakon koje slijedi peroralna primjena)

U kliničkim ispitivanjima sa sekvencijskom terapijom, većina bolesnika prešla je s intravenske primjene na peroralno liječenje unutar 4 dana (izvanbolnički stečenih pneumonija) ili 6 dana (komplicirane infekcije kože i njezinih struktura). Preporučeno ukupno trajanje intravenskog i peroralnog liječenja je 7 do 14 dana za liječenje izvanbolnički stečenih pneumonija i 7 do 21 dan za liječenje kompliciranih infekcija kože i njezinih struktura.

Preporučena doza (400 mg jednom na dan) ne smije se prekoračiti, a liječenje ne smije trajati dulje nego što je preporučeno za određenu indikaciju.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge kinolone ili neku od pomoćnih tvari 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 povezano s liječenjem kinolonima.

I u nekliničkim ispitivanjima, i u ispitivanjima provedenim u ljudi, tijekom liječenja moksifloksacinom primijećene su promjene elektrofiziologije srca, u obliku produljenog QT intervala. Iz sigurnosnog razloga, primjena moksifloksacina je stoga kontraindicirana u bolesnika:

- s urođenim ili dijagnostičiranim stečenim produljenjem QT intervala;
- s poremećajima ravnoteže elektrolita, osobito nekorogiranim hipokalijemijom;
- s klinički značajnom bradikardijom;
- s klinički značajnim zatajenjem srca sa smanjenom istisnom (ejekcijskom) frakcijom lijeve klijetke;
- s pozitivnom anamnezom simptomske aritmije.

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

Zbog ograničenih kliničkih podataka, primjena moksifloksacina kontraindicirana je i u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C), te u bolesnika čije vrijednosti transaminaza premašuju gornju granicu normale za više od 5 puta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjenu moksifloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave kad su primjenjivali lijekove koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8). Liječenje tih bolesnika moksifloksacinom smije se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3).

Korist liječenja moksifloksacinom potrebno je procijeniti u odnosu na informacije koje su sadržane u dijelu s upozorenjima i mjerama opreza, posebno u slučaju infekcija niskog stupnja težine.

Produljenje QTc intervala i klinička stanja potencijalno povezana s produljenjem QTc

Pokazalo se da u nekih bolesnika moksifloksacin produljuje QTc interval na elektrokardiogramu. Analiza elektrokardiograma učinjenih u okviru programa kliničkih ispitivanja, pokazala je produljenje QTc intervala tijekom liječenja moksifloksacinom od $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, odnosno 1,4% u odnosu na početne vrijednosti.

S obzirom na to da u žena postoji tendencija duljeg osnovnog QTc intervala u usporedbi s muškarcima, one mogu biti osjetljivije na lijekove koji produljuju QTc intervala. Stariji bolesnici također mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova na QT interval.

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

Bolesnicima koji imaju predisponirajuće stanje za razvoj aritmija (posebice žene i stariji bolesnici) kao što su akutna ishemija miokarda ili produljenje QT intervala, treba oprezno davati moksifloksacin jer to može povećati rizik od ventrikularnih aritmija (uključujući i *torsade de pointes*) i srčanog zastoja (vidjeti

također dio 4.3). Opseg produljenja QT intervala može se povećati s povećanjem koncentracije lijeka. Stoga se preporučena doza ne smije prekoračiti. Ako se tijekom liječenja moksifloksacinom pojave znakovi srčane aritmije, liječenje treba prekinuti i napraviti EKG.

Preosjetljivost/alergijske reakcije

Preosjetljivost i alergijske reakcije prijavljene su nakon prve primjene fluorokinolona, uključujući i moksifloksacin. Već nakon prve primjene lijeka, anafilaktičke reakcije mogu uznapredovati do šoka opasnog po život. U slučajevima kliničkih manifestacija teških reakcija preosjetljivosti, liječenje moksifloksacinom treba obustaviti, te započeti odgovarajuće liječenje (npr. anti-šok terapiju).

Teški poremećaji jetre

Zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može dovesti do zatajenja jetre (uključujući smrtnu slučajevu) tijekom primjene moksifloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da se prije nastavka liječenja jave svom liječniku ako se razviju znakovi i simptomi fulminantne bolesti jetre poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnim urinom, sklonosti krvarenju ili hepatičnom encefalopatijom.

U slučajevima u kojima postoje naznake poremećaja jetrene funkcije potrebno je napraviti testove/pretrage jetrene funkcije.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: također poznata i kao Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su s moksifloksacinom (vidjeti dio 4.8). Pri propisivanju, bolesnika treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija te ih je potrebno pažljivo pratiti. U slučaju pojave znakova i simptoma koji ukazuju na ove reakcije, mora se odmah prekinuti primjenu moksifloksacina te razmotriti zamjensku terapiju. U slučaju da bolesnik uz primjenu moksifloksacina razvije ozbiljnu reakciju, kao što je SJS, TEN ili AGEP, u tog se bolesnika više nikad ne smije ponovno primijeniti moksifloksacin.

Bolesnici s predispozicijom za konvulzije

Poznato je da kinoloni mogu potaknuti konvulzije. Bolesnici s poremećajima središnjeg živčanog sustava ili bolesnici koji imaju druge faktore rizika koji mogu uzrokovati konvulzije ili sniziti prag za njihovu pojavu, moraju ih oprezno primjenjivati. U slučaju konvulzija, liječenje moksifloksacinom treba prekinuti, te poduzeti odgovarajuće mjere.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim čimbenicima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave primjenu moksifloksacina treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koje uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disestezijom ili slabost u bolesnika koji su dobivali kinolone i fluorokinolone, uključujući moksifloksacin. Bolesnike koji se liječe moksifloksacinom mora se savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog liječnika ako se pojave simptomi 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 mogu se pojaviti već nakon prvog uzimanja kinolona, uključujući moksifloksacin. U vrlo rijetkim slučajevima, depresija ili psihotične reakcije dovele su do suicidalnih misli i samo-ozljeđujućeg ponašanja kao što je pokušaj samoubojstva (vidjeti dio 4.8). U slučaju da bolesnik razvije takve reakcije, treba prestati s primjenom moksifloksacina i poduzeti odgovarajuće mjere. Potreban je oprez u slučaju primjene moksifloksacina u psihotičnih bolesnika ili u bolesnika s psihijatrijskom bolesti u anamnezi.

Dijareja povezana s primjenom antibiotika (uključujući kolitis)

Tijekom primjene antibiotika širokoga spektra, uključujući moksifloksacin, zabilježene su pojave dijareje povezane s primjenom antibiotika (AAD = *Antibiotic Associated Diarrhoea*) i kolitisa povezanog s primjenom antibiotika (AAC = *Antibiotic Associated Colitis*) uključujući pseudomembranozni kolitis i dijareju povezanu s *Clostridium difficile* koji mogu varirati u težini od blagih dijareja do po život opasnih kolitisa. Zato je važno uzeti u obzir tu dijagnozu u bolesnika koji razviju tešku dijareju za vrijeme ili nakon primjene moksifloksacina. Ako postoji sumnja na AAD ili AAC ili je dijagnoza potvrđena, liječenje antibioticima uključujući moksifloksacin treba prekinuti i odmah poduzeti odgovarajuće terapijske mjere. Dodatno, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za suzbijanje infekcije kako bi se smanjio rizik od njezinog prijenosa. Lijekovi koji sprječavaju peristaltiku kontraindicirani su u bolesnika koji razviju tešku dijareju.

Bolesnici s miastenijom gravis

Moksifloksacin treba se primjenjivati s oprezom u bolesnika koji boluju od miastenije gravis jer može doći do pogoršanja simptoma.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Rizik od pojave tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji koje se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobna primjena kortikosteroida mora izbjegavati.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje moksifloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebice u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorokinolona. 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 fluorokinolone (vidjeti dio 4.8). Stoga se fluorokinoloni 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 obiteljskoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u kojih postoje drugi rizični faktori 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-Danlovov 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 dodatno
- 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 slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate liječniku u hitnoj medicinskoj službi.

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 poremećajem funkcije bubrega moraju uzimati moksifloksacin oprezno ako ne mogu kontinuirano unositi primjerene količine tekućine, jer dehidracija može povećati rizik od zatajenja bubrega.

Poremećaji vida

Ako se pojave poremećaji vida ili bilo kakve promjene na očima, bolesnik mora odmah posjetiti oftalmologa (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8).

Disglikemija

Kao i kod svih kinolona, kod primjene moksifloksacina zabilježeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika liječenih moksifloksacinom, disglikemija se javljala pretežno kod starijih bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni oralnim hipoglikemikom (npr. sulfonilurejom) ili inzulinom. Zabilježeni su slučajevi hipoglikemijske kome. U bolesnika s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi.

Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Utvrđeno je da kinoloni u bolesnika uzrokuju fotosenzitivne reakcije. Međutim, ispitivanja su pokazala da je kod moksifloksacina rizik od nastanka fotosenzitivnih reakcija manji.

Usprkos tomu, bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja moksifloksacinom izbjegavaju izlaganje UV-zračenju i produljeno izlaganje i/ili izlaganje jakoj sunčevoj svjetlosti.

Bolesnici s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolesnici kojima nedostaje glukoza-6-fosfat dehidrogenaza, ili za taj poremećaj postoji obiteljska sklonost, za vrijeme liječenja kinolonima skloni su hemolitičkim reakcijama. Stoga se u ovih bolesnika moksifloksacin treba primjenjivati s oprezom.

Bolesnici s upalnom bolesti zdjelice

Liječenje Melvedok 400 mg filmom obloženim tabletama nije indicirano u bolesnika s kompliciranom zdjeličnom upalnom bolesti (npr. povezanom s tubo-ovarijskim ili zdjeličnim apscesom), za koju se smatra da je potrebno intravensko liječenje.

Zdjeličnu upalnu bolest može uzrokovati *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na fluorokinolone. Stoga se u tim slučajevima empirijska terapija moksifloksacinom treba provoditi istodobno s drugim prikladnim antibiotikom (poput cefalosporina), osim ako je isključena *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na moksifloksacin. Terapiju treba iznova razmotriti ako nakon trodnevnog liječenja nema kliničkog poboljšanja.

Bolesnici s kompliciranim infekcijama kože i njezinih struktura

Nije utvrđena klinička učinkovitost intravenski primijenjenog moksifloksacina u liječenju teških inficiranih opekline, fasciitisa i inficiranog stopala dijabetičara u kojih se razvio osteomijelitis.

Interferencija s biološkim testovima

Liječenje moksifloksacinom može interferirati s nalazom uzgoja kulture *Mycobacterium spp.* suprimirajući rast mikobakterija te tako uzrokujući lažno negativne nalaze uzoraka uzetih u 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 u mladunčadi životinja (vidjeti dio 5.3), primjena moksifloksacina u djece i adolescenata <18 godina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Melvedok sadrži boju sunset yellow aluminium lake (E110).

Može uzrokovati alergijske reakcije.

Melvedok sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s lijekovima

Kod istodobne primjene moksifloksacina i nekih lijekova koji mogu produljiti QTc interval ne može se isključiti aditivni učinak na produljenje QT intervala. To može dovesti do povećanog rizika od nastanka ventrikularnih aritmija, uključujući *torsade de pointes*. Zbog toga je istodobna primjena moksifloksacina i bilo kojeg od sljedećih lijekova kontraindicirana (vidjeti također dio 4.3):

- antiaritmici klase IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid);
- antiaritmici klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- antipsihotici (npr. fenotiazini, pimozid, 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 u bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu smanjiti razinu kalija (npr. diuretike Henleove petlje ili diuretike tiazidnog tipa, laksative i klizme (visoke doze), kortikosteroide, amfotericin B) ili lijekove koji su povezani s klinički značajnom bradikardijom.

Od primjene moksifloksacina do uporabe lijekova koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katione (npr. antacidi koji sadržavaju magnezij ili aluminij, tablete didanozina, sukralfat i lijekovi koji sadrže željezo ili cink) mora proći približno 6 sati.

Istodobna primjena aktivnoga ugljena i peroralne doze od 400 mg moksifloksacina izrazito sprječava apsorpciju lijeka i smanjuje sistemska raspoloživost lijeka za više od 80 %. Stoga se ne preporučuje njihova istodobna primjena (osim u slučajevima predoziranja, vidjeti također dio 4.9).

Nakon ponovljenog doziranja moksifloksacina u zdravih dobrovoljaca, vršne koncentracije digoksina (C_{max}) povisile su se za približno 30 % bez utjecaja na AUC ili najniže koncentracije lijeka. Nisu potrebne mjere opreza kod istodobne primjene s digoksinom.

U ispitivanjima u kojima su sudjelovali dobrovoljci sa šećernom bolešću, istodobna peroralna primjena moksifloksacina i glibenklamida rezultirala je smanjenjem vršne koncentracije glibenklamida u krvi za

približno 21 %. Kombinacija glibenklamida i moksifloksacina bi teoretski mogla uzrokovati blagu i prolaznu hiperglikemiju. Međutim, primijećene promjene u farmakokinetici glibenklamida nisu prouzročile promjene farmakodinamičkih parametara (vrijednosti glukoze u krvi, inzulin). Stoga, između moksifloksacina i glibenklamida nisu utvrđene klinički značajne interakcije.

Promjene vrijednosti INR-a

Zabilježen je veliki broj slučajeva kod kojih se aktivnost peroralnog antikoagulansa povećala s istodobnom primjenom antibakterijskih lijekova, prije svega fluorokinolona, makrolida, tetraciklina, kotrimoksazola i nekih cefalosporina. Čini se da su infektivna i upalna stanja, dob i opće stanje bolesnika čimbenici rizika. U takvim je okolnostima teško ocijeniti da li su poremećaje INR-a (internacionalni normalizirani omjer) uzrokovali infekcija ili liječenje. Mjera opreza bila bi češće praćenje INR-a. Ako je potrebno, doza oralnog antikoagulansa treba biti adekvatno prilagođena.

Klinička ispitivanja su pokazala da pri istodobnoj primjeni moksifloksacina i ranitidina, probenecida, oralnih kontraceptiva, nadomjestaka kalcija, parenteralno primijenjenog morfija, teofilina, ciklosporina ili itrakonazola, nema nikakvih interakcija.

Ti su rezultati potvrđeni u *in vitro* ispitivanjima s humanim enzimima citokroma P450. S obzirom na takve rezultate, metaboličke interakcije s enzimima citokroma P450 malo su vjerojatne.

Interakcije s hranom

Nema klinički značajnih interakcija moksifloksacina s hranom, uključujući mliječne proizvode.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene moksifloksacina tijekom trudnoće u žena nije ispitana. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost moksifloksacina (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Zbog eksperimentalnog rizika od oštećenja hrskavice mladih životinja uslijed primjene fluorokinolona i reverzibilnog oštećenja zglobova opisanih u djece koja su primala fluorokinolone, moksifloksacin se ne smije uzimati tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ne postoje podaci o učinku moksifloksacina u dojilja. Neklinički podaci upućuju na to da se male količine moksifloksacina izlučuju u mlijeko. Uslijed nedostatka podataka u ljudi i uslijed eksperimentalno pokazanog rizika oštećenja hrskavice mladih životinja zbog primjene fluorokinolona, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja moksifloksacinom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka moksifloksacina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, fluorokinoloni, uključujući moksifloksacin, mogu smanjiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima uslijed reakcija središnjeg živčanog sustava (npr. omaglica, akutni, prolazni gubitak vida; vidjeti dio 4.8) ili akutni i kratkotrajni gubitak svijesti (sinkopa; vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da procijene kakva je njihova reakcija na moksifloksacin prije upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Niže u tekstu navedene su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet s moksifloksacinom od 400 mg (primijenjenog peroralno ili u sekvencijskoj terapiji), razvrstane su po učestalosti.

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

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Učestalosti pojavljivanja definirane su kao:

- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasa organskog sustava (MedDRA)	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Superinfekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama ili gljivicama, npr. oralna i vaginalna kandidijaza				
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija Leukopenija(e) Neutropenija Trombocitopenija Trombocitemija Eozinofilija Produljeno protrombinsko vrijeme/ povišene vrijednosti INRa		Povišena razina protrombina/snižene vrijednosti INR Agranulocitoza Pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijska reakcija (vidjeti dio 4.4)	Anafilaksija, u vrlo rijetkim slučajevima uključujući i po život opasan šok (vidjeti dio 4.4) Alergijski edem/angioedem (uključujući		

			laringealni edem , koji potencijalno može ugroziti život, vidjeti dio 4.4)		
Endokrini poremećaji				Sindrom neodgovarajuće g izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. <i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH</i>)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperlipidemija	Hiperglikemija Hiperuricemija	Hipoglikemija Hipoglikemijska koma	
Psihijatrijski poremećaji*		Reakcije anksioznosti Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	Emocionalna labilnost Depresija (koja u vrlo rijetkim slučajevima može kulminirati samoozljeđujući m ponašanjem, kao npr. suicidalne ideje / misli, ili pokušaji samoubojstva, vidjeti dio 4.4) Halucinacije Delirij	Depersonalizacija Psihotične reakcije (koje mogu kulminirati samoozljeđujući m ponašanjem, kao npr. suicidalne ideje/misli, ili pokušaji samoubojstva, vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji živčanog sustava*	Glavobolja Omaglica	Parestezija i dizestezija Poremećaj osjeta okusa (uključujući u vrlo rijetkim slučajevima i ageuziju) Konfuzija i dezorijentiranost Poremećaji spavanja (pretežno	Hipoestezija Poremećaj njuha (uključujući anosmiju) Neuobičajeni snovi Poremećaj koordinacije (uključujući poremećaj ravnoteže, posebice zbog omaglice ili vrtoglavice)	Hiperestezija	

		nesanica) Tremor Vrtoglavica Somnolencija	Epileptički napadaji, uključujući konvulzije "grand mal" tipa (vidjeti dio 4.4) Poremećaj pažnje Poremećaji govora Amnezija) Periferna neuropatija i polineuropatija		
Poremećaji oka*		Poremećaji vida, uključujući dvoslike i zamućenje vida (posebice tijekom reakcija od strane SŽS-a, vidjeti dio 4.4)	Fotofobija	Prolazni gubitak vida (posebice tijekom reakcija od strane SŽS-a, vidjeti dijelove 4.4 i 4.7) Uveitis i bilateralna akutna transluminacija šarenice (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus Oštećenje sluha uključujući gluhoću (uglavnom reverzibilnu)		
Srčani poremećaji**	Produljenje QT intervala u bolesnika s hipokalijemijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	Produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4) Palpitacije Tahikardija Fibrilacija atrija Angina pektoris	Ventrikularne tahiaritmije Sinkopa (odnosno akutni i kratkotrajni gubitak svijesti)	Nespecificirane aritmije <i>Torsade de pointes</i> (vidjeti dio 4.4) Zastoj srca (vidjeti dio 4.4)	
Krvožilni poremećaji**		Vazodilatacija	Hipertenzija Hipotenzija	Vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Dispneja (uključujući astmatična stanja)			
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje Bolovi u probavnom traktu i	Smanjeni apetit i unos hrane Konstipacija Dispepsija Flatulencija	Disfagija Stomatitis Kolitis povezan s primjenom antibiotika		

	abdominalni bolovi Dijareja	Gastritis Povišene vrijednosti amilaze	(uključujući pseudomembranozni kolitis, u vrlo rijetkim slučajevima povezan sa po život opasnim komplikacijama, vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji jetre i žuči	Povišene vrijednosti transaminaza	Oštećenje funkcije jetre (uključujući povišene vrijednosti LDH-a) Povišene vrijednosti bilirubina Povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	Žutica Hepatitis (pretežno kolestatski)	Fulminantni hepatitis koji može dovesti do po život opasnog zatajenja jetre (uključujući smrtnu slučajevima, vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež Osip Urtikarija Suha koža		Bulozne kožne reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize (potencijalno opasne po život, vidjeti dio 4.4)	Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava 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 miastenije gravis (vidjeti dio 4.4)	Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog		Dehidracija	Oštećenje funkcije bubrega		

sustava			(uključujući porast vrijednosti BUN-a i kreatinina) Zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene *		Opće loše osjećanje (pretežno astenija ili umor) Bolna stanja (uključujući bol u leđima, prsištu, zdjelici i udovima) Znojenje	Edem		

*Vezano na primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite klase organskih sustava i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenja sluha, vida, osjeta okusa i mirisa), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima 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 fluorokinolone (vidjeti dio 4.4).

Bilo je izvješća o sljedećim vrlo rijetkim nuspojavama prijavljenim nakon liječenja drugim fluorokinolonima, koje bi se također mogle pojaviti tijekom liječenja moksifloksacinom: povišeni intrakranijski tlak (uključujući moždani pseudotumor), hipernatrijemija, hiperkalcijemija, hemolitička anemija, fotosenzitivne reakcije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u [Dodatku V.](#)**

4.9 Predoziranje

Kod slučajnog predoziranja ne preporučuju se nikakve posebne protumjere. U slučaju predoziranja, treba provesti simptomatsko liječenje. Potrebno je praćenje EKG-a, s obzirom na mogućnost produljenja QT intervala. Istodobna primjena aktivnog ugljena i peroralne doze moksifloksacina od 400 mg smanjuje sistemsku raspoloživost lijeka za više od 80 %. Dovoljno rana primjena aktivnog ugljena u fazi apsorpcije

može biti od koristi radi sprječavanja prekomjernog povećanja sistemske izloženosti moksifloksacinu u slučaju peroralnog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Kinolonski antimikrobioci; fluorokinoloni.
ATK oznaka: J01MA14

Mehanizam djelovanja

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

Baktericidno djelovanje moksifloksacina posljedica je inhibicije obje topoizomeraze tipa II (DNK giraze i topoizomeraze IV) potrebnih za replikaciju, transkripciju i reparaciju bakterijske DNK. Čini se da C8-metoksi skupina značajno doprinosi njegovoj pojačanoj aktivnosti i slabijoj selekciji rezistentnih mutanata Gram-pozitivnih bakterija, u usporedbi s C8-H skupinom. Prisutnost velikog bicikloaminskog supstituenta na položaju C-7 smanjuje aktivno izbacivanje (efluks), povezano s genima *norA*, odnosno *pmrA*, koji su uočeni u nekih Gram-pozitivnih bakterija.

Farmakodinamička ispitivanja pokazuju da stupanj baktericidnosti moksifloksacina ovisi o njegovoj koncentraciji. Utvrđeno je da se minimalne baktericidne koncentracije (MBK) nalaze u istom rasponu kao i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK).

Učinak na crijevnu floru u ljudi

Nakon peroralne primjene moksifloksacina u dobrovoljaca, zabilježene su sljedeće promjene u crijevnoj flori: smanjio se broj *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., a također se povećao broj anaeroba *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. i *Peptostreptococcus* spp. Broj *Bacteroides fragilis* se povećao. Te su se promjene normalizirale tijekom dva tjedna.

Mehanizam rezistencije

Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide i tetracikline, ne utječu na antibakterijsko djelovanje moksifloksacina. Drugi mehanizmi rezistencije, poput barijere koje onemogućuju prodor lijeka (mehanizam svojstven *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizmi izbacivanja (efluksa) lijeka iz stanice, mogu utjecati na osjetljivost na moksifloksacin.

In vitro rezistencija na moksifloksacin stječe se postupnim procesom mutacije ciljnih mjesta na obje topoizomeraze tipa II, DNK girazi, i topoizomerazi IV. Moksifloksacin slabo podliježe mehanizmima aktivnog efluksa iz stanica kod Gram-pozitivnih mikroorganizama.

Uočena je ukrižena rezistencija s drugim fluorokinolonima. No, kako u nekih Gram-pozitivnih bakterija moksifloksacin podjednako djelotvorno inhibira i topoizomerazu II i topoizomerazu IV, takve bakterije mogu biti otporne na druge kinolone, a osjetljive na moksifloksacin.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti kliničkih MIK-ova i određivanja prema disk-difuzijskoj metodi za moksifloksacin prema EUCAST-u (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) (01.01.2012):

Organizam	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

	≥ 24 mm	< 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 22 mm	$> 0,5$ mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C, G	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 25 mm	$> 0,5$ mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 23 mm	$> 0,5$ mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Granične vrijednosti koje ne ovise o vrsti organizma*	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
*Granične vrijednosti koje ne ovise o vrsti mikroorganizma uglavnom su utvrđene na temelju farmakodinamičkih/ farmakokinetičkih podataka i nisu ovisne o raspodjeli MIK-ova koji su tipični za pojedinu vrstu mikroorganizma. Njima se treba rukovoditi samo u slučajevima kada za određenu vrstu mikroorganizma ne postoji granična vrijednost, a ne u slučajevima kada kriterije interpretacije rezultata tek treba odrediti.		

Mikrobiološka osjetljivost

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

Vrste mikroorganizama koje se obično pokazu osjetljivima
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (osjetljiv na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B) Pripadnici skupine <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> i <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grupa A) Pripadnici skupine <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>)
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Drugi” mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i>

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-rezistentan) [†]
<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> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Inherentno rezistentni organizmi
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Klinička ispitivanja u odobrenim indikacijama pokazala su da je aktivnost lijeka na osjetljive sojeve zadovoljavajuća. #Vrste koje proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (ESBL, engl. <i>Expanded Spectrum Beta-Lactamase</i>) obično su otporne na fluorokinolone. [†] Stopa rezistencije > 50 % u jednoj ili više zemalja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i bioraspodjeljivost

Moksifloksacin se nakon peroralne primjene apsorbira brzo i gotovo u potpunosti. Apsolutna bioraspodjeljivost iznosi približno 91 %.

Farmakokinetika je linearna i nakon primjene jednokratne doze od 50 do 800 mg i tijekom desetodnevne primjene do 600 mg jedanput na dan. Vršna koncentracija dostiže se između pola i četiri sata nakon primjene doze od 400 mg kroz usta i iznosi 3,1 mg/l. Najviša koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (400 mg jedanput na dan) bila je 3,2 mg/l, a najniža 0,6 mg/l. U stanju dinamičke ravnoteže izloženost u intervalu doziranja približno je 30 % veća nego nakon prve doze.

Distribucija

Moksifloksacin se brzo raspoređuje po ekstravaskularnom prostoru; nakon primjene doze od 400 mg AUC iznosi 35 mg × h /L. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi približno 2 l/kg. U *in vitro* i *ex vivo* ispitivanjima dokazano je da se bez obzira na koncentraciju lijeka za proteine plazme veže približno 40 - 42 % djelatne tvari. Moksifloksacin se uglavnom veže na serumske albumine. Nakon primjene jednokratne peroralne doze moksifloksacina od 400 mg, utvrđene su sljedeće vršne koncentracije (geometrijska srednja vrijednost):

<i>Tkivo</i>	<i>Koncentracija</i>	<i>Omjer tkivo: plazma</i>
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
Maksimalni sinus	7,5 mg/kg	2,0
Etmoidni sinus	8,2 mg/kg	2,1
Nosni polip	9,1 mg/kg	2,6
Intersticijska tekućina	1,0 ² mg/l	0,8 – 1,4 ^{2,3}
Ženski genitalni sustav*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 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 biotransformaciji u II. fazi, a izlučuje se putem mokraćne i žuči/stolice, i to kao nepromijenjeni lijek, kao i u obliku sumpornoga spoja (M1) i glukuronida (M2). M1 i M2 jedini su važni metaboliti u 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 se biotransformiraju u I. fazi pomoću enzima citokroma P-450. Rezultati ne upućuju na oksidacijsko metaboliziranje lijeka.

Eliminacija

Prosječno terminalno poluvrijeme eliminacije moksifloksacina iz plazme iznosi približno 12 sati. Nakon primjene doze od 400 mg, prosječni prividni ukupni klirens iz tijela iznosi 179 do 246 ml/min. Bubrežni klirens približno je 24 - 53 ml/min, što ukazuje na djelomičnu tubularnu reapsorpciju lijeka u bubrezima. Nakon primjene doze od 400 mg, približno se 96% djelatne tvari izlučuje mokraćom (približno 19 % nepromijenjenoga lijeka, oko 2,5 % u obliku M1 i približno 14 % u obliku M2) i stolicom (približno 25 % nepromijenjenoga lijeka, oko 36 % u obliku M1, u obliku M2 se ne izlučuje).

Kod istodobne primjene moksifloksacina i ranitidina ili probenecida bubrežni klirens prvobitne djelatne tvari nije se promijenio.

Starija populacija i bolesnici niske tjelesne težine

U zdravih ispitanika s niskom tjelesnom težinom (poput žena) i u starijih dobrovoljaca izmjerene su više koncentracije u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika moksifloksacina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (i s klirensom kreatinina > 20 ml/min/1,73 m²) znatno se ne razlikuje. Sa slabljenjem funkcije bubrega koncentracije metabolita M2 (glukoronida) povisuju se do 2,5 puta (s klirensom kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju do sada provedenih farmakokinetičkih ispitivanja u bolesnika sa zatajenjem jetre (Child-Pugh A, B) ne može se dokazati postojanje li ikakve razlike u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Oštećena funkcija jetre povezivala se s izloženošću višim koncentracijama M1 u plazmi, a izloženost nepromijenjenom lijeku bila je podjednaka izloženosti u zdravih dobrovoljaca. Iskustva o kliničkoj primjeni moksifloksacina u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre nisu dostatna.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci na krvotvorni sustav (blago smanjenje broja eritrocita i trombocita) primijećeni su kod štakora i majmuna. Kao i kod drugih kinolona, primijećena je hepatotoksičnost (povećanje vrijednosti jetrenih enzima i vakuolarna degeneracija) u štakora, majmuna i pasa. U majmuna je uočeno toksično djelovanje na središnji živčani sustav (konvulzije). Ti su učinci primijećeni tek nakon liječenja visokim dozama moksifloksacina ili nakon njegove dugotrajnije primjene.

U *in vitro* ispitivanjima na bakterijama i na stanicama sisavaca utvrđeno je da moksifloksacin, kao i drugi kinoloni, djeluje genotoksično. Budući da se ti učinci mogu objasniti interakcijom s bakterijskom girazom a kod viših koncentracija i interakcijom s topoizomerasom II u stanicama sisavaca, možemo pretpostaviti koliki je prag koncentracije za genotoksičnost. U *in vivo* ispitivanjima, usprkos primjeni vrlo visokih doza moksifloksacina, genotoksičnost nije ustanovljena. Stoga, pri terapijskoj dozi u ljudi možemo pretpostaviti dostatnu razinu sigurnosti. U inicijacijsko-promocijskom ispitivanju u štakora nije utvrđeno kancerogeno djelovanje moksifloksacina.

Mnogi su kinoloni fotoreaktivni i mogu prouzročiti fototoksičnost, fotomutagenost i fotokancerogenost. Međutim, opsežnim programom *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, dokazano je da moksifloksacin nema fototoksična i fotogenotoksična svojstva. Drugi su kinoloni u jednakim uvjetima uzrokovali učinke.

Pri visokim koncentracijama, moksifloksacin inhibira brzu komponentu zakašnjelog rektifikacijskog dotoka kalija u srce te tako može potaknuti produljenje QT intervala. U toksikološkim ispitivanjima u pasa kod kojih su primijenjene peroralne doze ≥ 90 mg/kg, koncentracija u plazmi iznosila je ≥ 16 mg/l, što je uzrokovalo produljenje QT intervala, ali ne i aritmije. Tek nakon vrlo velike kumulativne intravenske doze, 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 kinoloni uzrokuju oštećenje zglobne hrskavice nosivih zglobova u mladunčadi životinja. Najniža peroralna doza moksifloksacina koja je u mladunčadi pasa 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 od dva do tri puta više od plazmatskih koncentracija nakon primjene maksimalnih terapijskih doza.

U ispitivanjima toksičnosti na štakorima i majmunima (ponovljena primjena tijekom šest mjeseci) nisu utvrđene naznake vezano uz okulotoksični rizik. U pasa koji su dobivali velike peroralne doze (≥ 60 mg/kg), zbog čega su koncentracije u plazmi iznosile ≥ 20 mg/l, došlo je do promjene u elektrotinogramu, a u rijetkim slučajevima pojavila se atrofija mrežnice.

U ispitivanjima utjecaja moksifloksacina na reprodukciju u štakora, kunića i majmuna utvrđeno je da lijek prolazi kroz posteljicu. U ispitivanjima na štakorima (p.o. i i.v.) i majmunima (p.o.) nisu utvrđene teratogenost ili smetnje plodnosti nakon primjene moksifloksacina. Blago povećanje incidencije malformacija kralješaka i rebra primijećeno je u fetusa kunića, ali samo kod primjene doze (20 mg/kg i.v.) kod koje se pojavila teška maternalna toksičnost. Kad je terapijska koncentracija u plazmi bila jednaka kao u ljudi, u majmuna i kunića povećala se incidencija abortusa. Nakon primjene doze 63 puta veće od najveće preporučene doze (izražene u mg/kg), s koncentracijama u plazmi koje su se kretale u rasponu terapijskih doza za ljude, u štakora je primijećena smanjena težina fetusa, povećanje prenatalne smrtnosti, nešto duže trajanje graviditeta te povećanje spontane aktivnosti neke mladunčadi (mužjaka i ženki).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana
natrijev laurilsulfat
natrijev stearilfumarat

Ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000
talk
boja sunset yellow aluminium lake (E110)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere opreza pri uporabi

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete su pakirane u tvrdim, neprozirnim OPA/Alu/PVC folija/Alu blisterima. Svaki blister sadrži 5 ili 7 tableta. Litografska kartonska kutija sadrži 1 blister s 5 tableta (5 tableta) ili 1 blister sa 7 tableta (7 tableta) ili 2 blistera s 5 tableta (10 tableta) i uputom unutra.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid – INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija
Tel: +386 1 300 42 90

Fax: +386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-308395686

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. studenoga 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. travanj 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj 2022.