

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Rivoxin 400 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadrži 0,16 mg boje sunset yellow FCF (E110) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Blijedo narančaste, filmom obložene bikonveksne tablete u obliku kapsule, dimenzija 18,0 x 8,0 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Rivoxin tablete indicirane su za liječenje niže navedenih bakterijskih infekcija, u bolesnika od 18 godina i starijih, uzrokovanih bakterijama osjetljivim na moksifloksacin (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). Rivoxin se smije primijeniti samo kada se uporaba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom:

- akutni bakterijski sinusitis (dijagnosticiran na odgovarajući način)
- akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitis (dijagnosticirana na odgovarajući način)
- pneumonija iz opće populacije, osim teških oblika
- blaga do umjereno teška upalna bolest zdjelice (npr. infekcija gornjeg genitalnog trakta u žena, uključujući salpingitis i endometritis), bez pridruženog tubo-ovarijskog ili zdjeličnog apscesa.

Rivoxin tablete ne preporučuju se za primjenu u monoterapiji blage do umjereno teške upalne bolesti zdjelice, nego se moraju primjenjivati u kombinaciji s drugim prikladnim antimikrobnim lijekom (npr. cefalosporinom), zbog porasta rezistencije bakterije *Neisseria gonorrhoeae* na moksifloksacin, osim ako nije isključena prisutnost moksifloksacin rezistentne *Neisseria gonorrhoeae* (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Rivoxin tablete mogu se također primjenjivati u nastavku ciklusa terapije bolesnika koji su pokazali poboljšanje za vrijeme početnog liječenja intravenskim moksifloksacinom kod slijedećih indikacija:

- pneumonija iz opće populacije
- komplicirane infekcije kože i njezinih struktura

Rivoxin tablete ne smiju se primjenjivati za početnu terapiju bilo kojeg oblika infekcija kože i njezinih struktura niti teških oblika pneumonije iz opće populacije.

Mora se pridržavati službenih smjernica o pravilnoj uporabi antimikrobnih lijekova.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje (odrasli)

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

### Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blago do teško oštećenom funkcijom bubrega niti u bolesnika na kroničnoj dijalizi, npr. hemodijalizi i kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (za više detalja vidjeti dio 5.2).

Nema dovoljno podataka za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3).

### Druge posebne skupine bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika i bolesnika niske tjelesne težine.

### Pedijatrijska populacija

Moksifloksacin je kontraindiciran u djece i adolescenata (< 18 godina). Djelotvornost i sigurnost moksifloksacina u djece i adolescenata nije utvrđena (vidjeti dio 4.3).

### Način primjene

Filmom obložena tableta mora se progutati cijela, s dovoljnom količinom tekućine i može se uzeti neovisno o obroku.

### Trajanje liječenja

Liječenje Rivoxin tabletama mora trajati kao što je navedeno:

- |  |             |
|--|-------------|
| - akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa      | 5 - 10 dana |
| - pneumonija iz opće populacije                  | 10 dana     |
| - akutni bakterijski sinusitis                   | 7 dana      |
| - blaga do umjereno teška upalna bolest zdjelice | 14 dana     |

Rivoxin tablete ispitivane su u kliničkim ispitivanjima koja su trajala do najviše 14 dana liječenja.

### *Sekvencijalna (peroralna primjena nakon intravenske primjene) terapija*

U kliničkim ispitivanjima sa sekvencijalnom terapijom, većina bolesnika prešla je s intravenske primjene na peroralnu terapiju unutar 4 dana (pneumonija iz opće populacije) ili 6 dana (komplikirane infekcije kože i njezinih struktura). Preporučeno ukupno trajanje intravenskog i peroralnog liječenja je 7 - 14 dana za liječenje pneumonije iz opće populacije i 7 - 21 dan za liječenje kompliciranih infekcija kože i njezinih struktura.

Preporučena doza (400 mg jedanput dnevno) ne smije se prekoračiti, a trajanje terapije ne smije biti više nego što je za indikaciju preporučeno.

## 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na moksifloksacin, 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 povezanu s liječenjem kinolonima

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

- urođenim ili dijagnostificiranim stečenim produljenjem QT-intervalu
- poremećajima elektrolitske ravnoteže, osobito nekorigiranom hipokalijemijom
- klinički značajnom bradikardijom

- klinički značajnim zatajenjem srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke
- pozitivnom anamnezom simptomatske aritmije

Moksifloksacin se ne smije upotrebljavati 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 oštećenom jetrenom funkcijom (Child Pugh C) te u bolesnika čije vrijednosti transaminaza više od 5 puta premašuju gornju granicu normale.

#### **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 mora se ocijeniti u skladu s informacijama koje se nalaze u dijelu o upozorenjima i mjerama opreza, posebno u slučaju infekcija niskog stupnja težine.

#### **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.

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-Danlosova 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.

#### Produljenje QTc intervala i moguća klinička stanja povezana s produljenjem QTc intervala

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  $6 \pm 26$  ms, 1,4% od početne vrijednosti. Obzirom da u žena postoji tendencija duljeg osnovnog QTc intervala u usporedbi s muškarcima, one mogu biti osjetljivije na lijekove koji utječu na produljenje QTc intervala. Stariji bolesnici također mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova na QT interval.

U bolesnika koji uzimaju moksifloksacin moraju se oprezno davati lijekovi koji mogu smanjiti razinu kalija u organizmu (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.5).

U bolesnika koji imaju predisponirajuće stanje za razvoj aritmija (posebno žene i stariji bolesnici), kao što su akutna ishemija miokarda ili produljenje QT intervala, mora se oprezno davati moksifloksacin, jer to može povećati rizik ventrikularnih aritmija (uključujući »torsade de pointes«) i srčani zastoj (vidjeti također dio 4.3). Produljenje 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 se mora prekinuti i mora se napraviti EKG.

#### Preosjetljivost/alergijske reakcije

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

#### Teški poremećaji jetre

Zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može dovesti do zatajenja jetre (uključujući smrtno slučajevima) tijekom primjene moksifloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnike se mora 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 hepatičkom encefalopatijom.

U slučajevima u kojima postoje naznake poremećaja jetrene funkcije moraju se napraviti testovi/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 napadaje

Poznato je da kinoloni mogu potaknuti napadaje. Bolesnici s poremećajima središnjeg živčanog sustava ili bolesnici koji imaju druge faktore rizika koji mogu uzrokovati napadaje ili sniziti prag za

njihovu pojavu, moraju ih oprezno upotrebljavati. U slučaju napadaja, liječenje moksifloksacinom se mora prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere.

#### Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili sensorimotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, dizesteziju ili slabosti u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone. 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 prve primjene kinolona, uključujući moksifloksacin. U vrlo rijetkim slučajevima, depresija ili psihotične reakcije dovele su do suicidalnih misli i samoozljeđujućeg ponašanja kao što je pokušaj samoubojstva (vidjeti dio 4.8). U slučaju da bolesnik razvije ovakve reakcije, mora se prestati s primjenom moksifloksacina i poduzeti odgovarajuće mjere. Potreban je oprez u slučaju primjene moksifloksacina u psihotičnih bolesnika ili u bolesnika sa psihijatrijskom bolesti u anamnezi.

#### Proljev povezan s primjenom antibiotika uključujući kolitis

Tijekom primjene antibiotika širokoga spektra, uključujući moksifloksacin, zabilježene su pojave proljeva povezanog s primjenom antibiotika (AAD; engl. *Antibiotic Associated Diarrhoea*) i kolitisa povezanog s primjenom antibiotika (AAC; engl. *Antibiotic Associated Colitis*) uključujući pseudomembranozni kolitis i proljev povezan s *Clostridium difficile* koji mogu varirati u težini od blagih proljeva do po život opasnih kolitisa. Zato je važno uzeti u obzir tu dijagnozu u bolesnika u kojih se pojavi ozbiljni proljev za vrijeme ili nakon primjene moksifloksacina. Ako postoji sumnja na AAD ili AAC ili je dijagnoza potvrđena, liječenje antimikrobnim lijekovima, uključujući moksifloksacin, mora se prekinuti i odmah poduzeti odgovarajuće terapijske mjere. Štoviše, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere za suzbijanje infekcije kako bi se smanjio rizik prijenosa. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku kontraindicirani su u bolesnika koji razviju ozbiljni proljev.

#### Bolesnici s mijastenijom gravis

Moksifloksacin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji boluju od mijastenije 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. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji 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.

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Stariji bolesnici s poremećajem funkcije bubrega moraju uzimati moksifloksacin oprezno, ako nisu u mogućnosti održati odgovarajući unos tekućine, jer dehidracija može povećati rizik od zatajenja bubrega.

#### Poremećaji vida

Ako se pojave poremećaji vida, ili bilo kakvi učinci na očima, bolesnik se mora odmah posavjetovati s oftalmologom (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8).

### Disglikemija

Kao i s ostalim fluorokinolonima, poremećaji glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju, prijavljeni su s moksifloksacinom. U bolesnika liječenih moksifloksacinom, disglikemija se uglavnom javila u starijih bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni s peroralnim hipoglikemikom (npr. sulfonilureja) ili s inzulinom. U bolesnika s dijabetesom, preporučuje se pažljivo praćenje glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8).

### 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 se mora 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 s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ili u kojih za taj poremećaj postoji obiteljska sklonost, za vrijeme liječenja kinolonima skloni su hemolitičkim reakcijama. Stoga se u ovih bolesnika moksifloksacin mora primjenjivati s oprezom.

### Bolesnici s upalnom bolesti zdjelice

Za bolesnike s kompliciranom upalnom bolesti zdjelice (npr. povezanom s tubo-ovarijskim ili zdjelničnim apscesom), za koje se smatra da je potrebno intravensko liječenje, liječenje Rivoxin tabletama se ne preporučuje.

Upalnu bolest zdjelice može uzrokovati *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na fluorokinolone. Stoga se u tim slučajevima empirijska terapija moksifloksacinom mora primjenjivati istodobno s drugim prikladnim antibiotikom (npr. s cefalosporinom), osim ako se može isključiti *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na moksifloksacin. Ako nakon 3 dana liječenja nema kliničkog poboljšanja, terapija se mora iznova razmotriti.

### Bolesnici s posebnim kompliciranim infekcijama kože i njezinih struktura

Nije utvrđena klinička djelotvornost intravenski primijenjenog moksifloksacina u liječenju teških infekcija opekline, fasciitisa i infekcija dijabetičkog stopala s osteomijelitisom.

### 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 trenutno primaju moksifloksacin.

### Bolesnici s MRSA infekcijama

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

### Pedijatrijska populacija

Zbog nuspojava na hrskavicama u mladunčadi životinja (vidjeti dio 5.3), primjena moksifloksacina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

### Pomoćne tvari

Rivoxin tablete sadrže boju E110. Ova boja može uzrokovati alergijske reakcije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Interakcije s lijekovima koji mogu produljiti QT interval

Aditivni učinak na produljenje QT intervala kod istodobne primjene moksifloksacina i drugih lijekova koji mogu produljiti QTc interval ne može se isključiti. To može dovesti do povećanog rizika od nastanka ventrikularnih aritmija, uključujući „torsade de pointes“. Zbog toga je istodobna primjena moksifloksacina i 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)
- ostali (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil)

Moksifloksacin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu smanjiti razinu kalija (npr. diuretike Henleove petlje ili diuretike tiazidskog tipa, laksative i klizme (u visokim dozama), kortikosteroide, amfotericin B) ili lijekove koji su povezani s klinički značajnom bradikardijom.

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

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

Nakon opetovanog doziranja u zdravih dobrovoljaca, moksifloksacin je povisio vršne koncentracije digoksina ( $C_{max}$ ) za približno 30%, bez utjecaja na površinu ispod krivulje (AUC), odnosno najnižu koncentraciju lijeka. Kod istodobne primjene s digoksinom oprez nije potreban.

U ispitivanjima na dobrovoljcima dijabetičarima koji su istodobno peroralno dobivali moksifloksacin i glibenklamid utvrđeno je da se vršna koncentracija glibenklamida u plazmi snizila za približno 21%. Kombinacija glibenklamida i moksifloksacina teoretski bi 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*

Zabilježen je veliki broj slučajeva kod kojih se aktivnost peroralnog antikoagulansa povećala s istodobnom primjenom antimikrobnih lijekova, posebno 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 (internacionalni normalizirani omjer) uzrokovali infekcija ili liječenje. Mjera opreza bila bi češće praćenje INR-a. Ako je potrebno, peroralna doza antikoagulansa mora se adekvatno prilagoditi.

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

Ti rezultati potvrđeni su u ispitivanjima *in vitro* s humanim enzimima citokroma P-450. S obzirom na takve rezultate, metaboličke interakcije s enzimima citokroma P-450 nisu vjerojatne.

#### Interakcije s hranom

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Sigurnost primjene moksifloksacina tijekom trudnoće u ljudi nije ispitana. Ispitivanja u životinja

pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za čovjeka nije poznat. Zbog eksperimentalnog rizika oštećenja hrskavice mladih životinja uslijed primjene fluorokinolona i reverzibilnog oštećenja zglobova opisanih u djece koja su primala neke fluorokinolone, moksifloksacin se ne smije uzimati tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

#### Dojenje

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

#### Plodnost

Nije zabilježen učinak na plodnost u ispitivanjima na životinjama pri dozama sličnim onima koje su predložene klinički (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 na strojevima. Međutim, uslijed reakcija središnjega živčanog sustava (npr. omaglica, akutni prolazni gubitak vida, vidjeti dio 4.8) ili akutni kratkotrajni gubitak svijesti (sinkopa, vidjeti dio 4.8), fluorokinoloni, uključujući moksifloksacin, mogu uzrokovati oštećenje bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima. Bolesnicima se mora preporučiti da prije početka upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima, procijene kakva je njihova reakcija na moksifloksacin.

### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave, zabilježene u kliničkim ispitivanjima i izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet s 400 mg moksifloksacina (primijenjenog peroralno ili u sekvencijalnoj terapiji), razvrstane su po učestalosti i navedene niže u tekstu:

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

Unutar pojedine grupe prema učestalosti, nuspojave su navedene po stupnju ozbiljnosti. Učestalost se definira kao:

- 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 ( $< 1/10\ 000$ )

| <b>Klasifikacija prema organskim sustavima</b> | <b>Često</b>   | <b>Manje često</b> | <b>Rijetko</b> | <b>Vrlo rijetko</b> | <b>Nepoznato</b> |
|--|--|--------------------|----------------|---------------------|------------------|
| <b>Infekcije i infestacije</b>                 | Superinfekcije uzrokovane otpornim bakterijama ili gljivama, npr. oralna i vaginalna kandidijaza |                    |                |                     |                  |



|  |                        |  |  |  |  |
|--|------------------------|--|--|--|--|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> |                        | Anemija<br>Leukopenija(e)<br>Neutropenija<br>Trombocitopenija<br>Trombocitemija<br>Eozinofilija u krvi<br>Produljeno protrombinsko vrijeme/ povećane vrijednosti INR |  | Povišena razina protrombina/sniže ne vrijednosti INR<br>Agranulocitoza<br>Pancitopenija  |  |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>    |                        | Alergijska reakcija (vidjeti dio 4.4)  | Anafilaksija, u vrlo rijetkim slučajevima uključujući i po život opasan šok (vidjeti dio 4.4)<br>Alergijski edem/angioedem (uključujući edem grkljana, koji potencijalno može ugroziti život, vidjeti dio 4.4)               |  |  |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> |                        | Hiperlipidemija  | Hiperglikemija<br>Hiperuricemija   | Hipoglikemijska koma   |  |
| <b>Psihijatrijski poremećaji*</b>        |                        | Reakcije anksioznosti<br>Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija  | Emocionalna labilnost<br>Depresija (koja u vrlo rijetkim slučajevima može kulminirati samoozljeđujućim ponašanjem, kao što su suicidalne ideje/misli ili pokušaji samoubojstva, (vidjeti dio 4.4)<br>Halucinacije<br>Delirij | Depersonalizacija<br>Psihoteična reakcija (koja može kulminirati samoozljeđujućim ponašanjem, kao što su suicidalne ideje/misli, ili pokušaji samoubojstva, vidjeti dio 4.4) |  |
| <b>Poremećaji živčanog sustava*</b>      | Glavobolja<br>Omaglica | Parestezija i dizestezija<br>Poremećaj osjeta  | Hipoestezija<br>Poremećaj njuha (uključujući anosmiju),  | Hiperestezija  |  |

|                                    |   |   |  |   |  |
|------------------------------------|---|---|--|---|--|
|                                    |   | okusa<br>(uključujući u vrlo rijetkim prigradama i ageuziju)<br>Konfuzija i dezorijentiranost<br>Poremećaj spavanja (pretežito nesаница)<br>Tremor<br>Vrtoglavica<br>Somnolencija | Patološki snovi<br>Poremećaji koordinacije (uključujući smetnje hoda, posebice zbog omaglice ili vrtoglavice)<br>Epileptički napadaji, uključujući i konvulzije "grand mal" tipa (vidjeti dio 4.4)<br>Poremećaj pažnje<br>Poremećaji govora<br>Amnezija<br>Periferna neuropatija i polineuropatija |   |  |
| <b>Poremećaji oka*</b>             |   | Poremećaji vida, uključujući diplopiju i zamućenje vida (posebice tijekom reakcija od strane SŽS-a, vidjeti dio 4.4)  |  | Prolazni gubitak vida (posebice tijekom reakcija od strane SŽS-a, vidjeti dijelove 4.4 i 4.7)         |  |
| <b>Poremećaji uha i labirinta*</b> |   |   | Tinitus<br>Oštećenje sluha uključujući gluhoću (uglavnom reverzibilnu)   |   |  |
| <b>Srčani poremećaji**</b>         | Produljenje QT intervala u bolesnika s hipokalijemijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) | Produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4)<br>Palpitacije<br>Tahikardija<br>Fibrilacija atrijska<br>Angina pektoris   | Ventrikularne tahiaritmije<br>Sinkopa (tj. akutni i kratkotrajni gubitak svijesti)   | Nespecifične aritmije<br><i>Torsade de Pointes</i> (vidjeti dio 4.4)<br>Zastoj srca (vidjeti dio 4.4) |  |
| <b>Krvožilni poremećaji**</b>      |   | Vazodilatacija  | Hipertenzija<br>Hipotenzija  | Vaskulitis  |  |

|  |   |  |  |   |   |
|--|---|--|--|---|---|
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> |   | Dispneja (uključujući astmatična stanja)   |  |   |   |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                    | Mučnina<br>Povraćanje<br>Bolovi u probavnom sustavu i abdomenu<br>Proljev | Smanjeni apetit i unos hrane<br>Konstipacija<br>Dispepsija<br>Flatulencija<br>Gastritis<br>Povišene vrijednosti amilaza  | Disfagija<br>Stomatitis<br>Kolitis povezan s primjenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis, u vrlo rijetkim slučajevima povezan s po život opasnim komplikacijama, vidjeti dio 4.4) |   |   |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                         | Povišene vrijednosti transaminaza   | Oštećenje funkcije jetre (uključujući povišene vrijednosti LDH),<br>Povišene vrijednosti bilirubina<br>Povišene vrijednosti gama-glutamil-transferaze<br>Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi | Žutica<br>Hepatitis (pretežno kolestatski)   | Fulminantni hepatitis koji može dovesti do po život opasnog zatajenja jetre (uključujući smrtno slučajevima, vidjeti dio 4.4) |   |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>               |   | Svrbež<br>Osip<br>Urtikarija<br>Suha koža  |  | Bulozne kožne reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasne po život, | Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) |

|  |  |   |   |  |              |
|--|--|---|---|--|--------------|
|  |  |   |   | vidjeti dio 4.4)   |              |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*</b> |  | Artralgija<br>Mialgija  | Tendinitis (vidjeti dio 4.4)<br>Mišićni grčevi<br>Trzanje mišića<br>Mišićna slabost                                   | Ruptura tetive (vidjeti dio 4.4)<br>Artritis<br>Rigidnost mišića<br>Egzacerbacija simptoma miastenije gravis (vidjeti dio 4.4)             | Rabdomioliza |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>                |  | Dehidracija   | Oštećenje funkcije bubrega (uključujući porast vrijednosti BUN-a i kreatinina)<br>Zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4) |  |              |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*</b>        |  | Opća slabost (pretežno astenija ili umor)<br>Bolna stanja (uključujući bol u leđima, prsištu, zdjelici i udovima)<br>Znojenje | Edem  |  |              |
| Endokrini poremećaji   |  |   |   | Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. <i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH</i> ) |              |

\* 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 oštećenje 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).

Rijetko su prijavljeni slučajevi o sljedećim nuspojavama nakon liječenja drugim fluorokinolonima, a koje bi se također mogle pojaviti tijekom liječenja moksifloksacinom: hipernatrijemija, hiperkalcemija, 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Nakon slučajnog predoziranja ne preporučuju se nikakve specifične protumjere. U slučaju predoziranja, mora se provesti simptomatsko liječenje. Mora se pratiti EKG, s obzirom na mogućnost produljenja QT intervala. Istodobna 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 peroralnog predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: kinolonski antimikrobni lijekovi, fluorokinoloni, ATK oznaka: J01MA14

#### Mehanizam djelovanja

Moksifloksacin ima *in vitro* aktivnost protiv širokog spektra gram-pozitivnih i gram-negativnih patogena. Baktericidno djelovanje moksifloksacina posljedica je inhibicije obje topoizomerase tipa II (DNK giraze i topoizomerase 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 *norA*, odnosno *pmrA*, koji su uočeni kod nekih gram-pozitivnih bakterija. Farmakodinamička ispitivanja pokazuju da brzina 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: 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 unutar dva tjedna.

#### Mehanizam rezistencije

Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide i tetracikline, ne utječu na antibakterijsku aktivnost moksifloksacina. Drugi mehanizmi rezistencije, kao što su barijere koje onemogućuju prodor lijeka (svojstveno za *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizmi izbacivanja (efluksa) 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 je loš supstrat za aktivne mehanizme efluksa kod gram-pozitivnih mikroorganizama.

Zapažena je križna rezistencija s drugim fluorokinolonima. Međutim, s obzirom da moksifloksacin inhibira i topoizomerazu II i IV sa sličnom aktivnošću u nekih gram-pozitivnih bakterija, takve bakterije mogu biti rezistentne na druge kinolone, a osjetljive na moksifloksacin.

#### Grafične vrijednosti

Grafične vrijednosti kliničkog MIK-a i disk-difuzijske metode za moksifloksacin sukladno EUCASTu (EUCAST; engl. *European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing*) (01.01.2011):

| <b>Organizam</b>  | <b>Osjetljiv</b>      | <b>Rezistentan</b>    |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp.  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 24 mm | > 1 mg/l<br>< 21 mm   |
| <i>S. pneumoniae</i>  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 22 mm | > 0,5 mg/l<br>≥ 22 mm |
| <i>Streptococcus</i> grupe A, B, C, G   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 18 mm | > 1 mg/l<br>< 15 mm   |
| <i>H. influenzae</i>  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 25 mm | > 0,5 mg/l<br>≥ 25 mm |
| <i>M. catarrhalis</i>   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 23 mm | > 0,5 mg/l<br>< 23 mm |
| <i>Enterobacteriaceae</i>   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 20 mm | > 1 mg/l<br>< 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, mora se zatražiti savjet stručnjaka.

#### **Vrste mikroorganizama koje su obično osjetljive**

##### Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus*\* (osjetljiv na meticilin)

*Streptococcus agalactiae* (grupa B)

*Streptococcus milleri group*\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\* (grupa A)

*Streptococcus viridans* grupa (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

##### Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*

*Legionella pneumophila*

|   |
|---|
| <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *  |
| <u>Anaerobni mikroorganizmi</u><br><i>Fusobacterium</i> spp.<br><i>Prevotella</i> spp.  |
| “Drugi” mikroorganizmi<br><i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *<br><i>Chlamydia trachomatis</i> *<br><i>Coxiella burnetii</i><br><i>Mycoplasma genitalium</i><br><i>Mycoplasma hominis</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *  |
| <b>Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem</b>   |
| <u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u><br><i>Enterococcus faecalis</i> *<br><i>Enterococcus faecium</i> *<br><i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentni na meticilin) <sup>+</sup>   |
| <u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u><br><i>Enterobacter cloacae</i> *<br><i>Escherichia coli</i> *<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> *#<br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+<br><i>Proteus mirabilis</i> *   |
| <u>Anaerobni mikroorganizmi</u><br><i>Bacteroides fragilis</i> *<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.*   |
| <b>Mikroorganizmi s urođenom rezistencijom</b>  |
| <u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>   |
| * Klinička ispitivanja u odobrenim indikacijama pokazala su da je aktivnost lijeka na osjetljive sojeve zadovoljavajuća.<br>#Sojevi koji proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (ESBL; engl. <i>Expanded Spectrum Betalactamase</i> ) obično su rezistentni na fluorokinolone<br>+Stopa rezistencije > 50% u jednoj ili više zemalja |

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija i bioraspoloživost

Moksifloksacin se nakon peroralne primjene brzo i gotovo potpuno apsorbira. 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 nakon jednokratnog dnevnog doziranja tijekom 10 dana. Nakon peroralne doze od 400 mg, vršne koncentracije od 3,1 mg/l dostižu se između pola i četiri sata nakon primjene. Najviše i najniže koncentracije lijeka u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (400 mg jednom dnevno) bile su 3,2

odnosno 0,6 mg/l. U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost unutar intervala doziranja približno je 30% viša nego nakon prve doze.

#### Distribucija

Moksifloksacin se brzo raspoređuje u ekstravaskularni prostor; nakon primjene doze od 400 mg, opaža se AUC od 35 mgh/l. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V<sub>ss</sub>) približno je 2 l/kg. *In vitro* i *ex vivo* pokusi pokazali 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 mjhuriću na koži | 1,6 <sup>1</sup> mg/l   | 1,7 <sup>1</sup>         |
| 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 polipi                          | 9,1 mg/kg               | 2,6                      |
| Intersticijska tekućina               | 1,0 <sup>2</sup> mg/l   | 0,8 – 1,4 <sup>2,3</sup> |
| Ženski genitalni sustav*              | 10,2 <sup>4</sup> mg/kg | 1,72 <sup>4</sup>        |

\* intravenska primjena jednokratne doze od 400 mg  
<sup>1</sup> 10 sati nakon primjene  
<sup>2</sup> koncentracija nevezanog lijeka  
<sup>3</sup> od 3 do 36 sati nakon doze  
<sup>4</sup> 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 jedini su važni metaboliti u ljudi, a oba su mikrobiološki neaktivna.

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

#### Eliminacija

Moksifloksacin se eliminira iz plazme sa srednjom vrijednosti terminalnog poluvijeka od približno 12 sati. Nakon primjene doze od 400 mg, srednja vrijednost prividnog ukupnog klirensa 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 fecesom (približno 25% nepromijenjenog lijeka, oko 36% u obliku M1, u M2 obliku se ne izlučuje) se izlučuje približno 96% primijenjene doze.

Kod istodobne primjene moksifloksacina s ranitidinom ili probenecidom, bubrežni klirens ishodišnog lijeka nije se promijenio.

#### Starije osobe i bolesnici niske tjelesne težine

Više koncentracije u plazmi opažene su u zdravih dobrovoljaca s niskom tjelesnom težinom (kao što su žene) i u starijih dobrovoljaca.



### Oštećenje funkcije bubrega

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

### Oštećenje funkcije jetre

Na temelju do sada provedenih farmakokinetičkih ispitivanja u 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 izloženosti M1 u plazmi, dok je izloženost ishodišnom lijeku usporediva s izloženosti u zdravih dobrovoljaca. Iskustva o kliničkoj primjeni moksifloksacina u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nisu dostatna.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Učinci na krvotvorni sustav (blago smanjenje broja eritrocita i trombocita) primijećeni su u 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 velikim dozama moksifloksacina ili nakon produljenog liječenja.

U *in vitro* ispitivanjima na bakterijama ili na stanicama sisavaca utvrđeno je da moksifloksacin, kao i drugi kinoloni, 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 dostatna granica sigurnosti za terapijsku dozu u ljudi. Moksifloksacin nije bio kancerogen u inicijacijsko-promocijskom ispitivanju u štakora.

Mnogo je kinolona fotoreaktivno i mogu uzrokovati fototoksičnost, fotomutagenost i fotokarcinogenost. Suprotno tome, opsežnim programom *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, dokazano je da moksifloksacin nema fototoksična i fotogenotoksična svojstva. Drugi su kinoloni u jednakim uvjetima izazvali te učinke.

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

Poznato je da kinoloni uzrokuju 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  $400 \text{ mg}$  izražene u  $\text{mg/kg}$  (uz pretpostavku da je tjelesna masa  $50 \text{ kg}$ ); koncentracije u plazmi bile su dva do tri puta veće nego nakon primjene najveće terapijske doze.

Ispitivanja toksičnosti u štakora i majmuna (ponovljena primjena doza tijekom šest mjeseci) nisu otkrila naznake vezane uz okulotoksični rizik. U pasa su visoke peroralne doze ( $\geq 60 \text{ mg/kg}$ ) koje su dovele do koncentracija u plazmi  $\geq 20 \text{ mg/l}$  uzrokovale promjene u elektroretinogramu i izolirane slučajeve atrofije retine.

U ispitivanjima utjecaja moksifloksacina na reprodukciju provedenim na štakorima, kunićima i majmunima utvrđeno je 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.

U ispitivanjima utjecaja moksifloksacina na reprodukciju kod štakora, kunića i majmuna utvrđeno je da lijek prolazi kroz posteljicu. U ispitivanjima na štakorima (p.o. i .iv.) i majmunima (p.o.) nije utvrđena teratogenost ili smetnje plodnosti nakon primjene moksifloksacina. Blago povećanje incidencije malformacija kralješaka i rebara primijećeno je kod fetusa kunića ali samo kod primjene doze (20 mg/kg i.v.) povezane s teškom maternalnom toksičnošću. Kod majmuna i kunića povećala se incidencija abortusa pri terapijskim plazmatskim koncentracijama kao u ljudi. Kod štakora je primijećena smanjena težina fetusa, povećani prenatalni mortalitet, blago produljena gestacija i povećanje spontane aktivnosti neke mladunčadi (mužjaka i ženki), nakon primjene doze 63 puta više od najviše preporučene izražene u mg/kg, s koncentracijama u plazmi koje su bile u rasponu terapijskih doza za ljude.

Nakon peroralne primjene moksifloksacina u dozi od 500 mg/kg, primijećen je mali učinak na morfologiju spermija (razdvajanje glave i repa) u mužjaka štakora; ti učinci nisu primijećeni na nižim dozama od 100 mg/kg i 20 mg/kg. Taj nalaz vjerojatno nije klinički značajan, jer je preporučena doza za ljude puno niža od one koja je imala učinak na morfologiju spermija u štakora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
povidon  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete:

makrogol  
željezov oksid, crveni (E172)  
sunset yellow FCF (E110)  
polivinilni alkohol  
titanijev dioksid (E171)  
talk

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

60 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kutije koje sadrže aluminijski/PVC-PVDC blister.

Filmom obložene tablete su dostupne u pakiranjima od 5, 7 i 10 tableta.

Bolnička pakiranja sadrže 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10), 80 (8 x 10) ili 100 (10 x 10) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

DOUBLE-E PHARMA LTD.  
17 Corrig Road, Sandyford,  
Dublin 18  
Irska

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

HR-H-619049511

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

21. ožujka 2018./11. lipnja 2021.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11.06.2021.