

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Moloxin 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži moksifloksacinklorid koji odgovara 400 mg moksifloksacina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete su tamno ružičaste, bikonveksne, tablete oblika kapsule dimenzija: duljina 15,9 mm – 16,6 mm i debljina 5,8 mm – 7,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Moloxin 400 mg filmom obložene tablete namijenjene su liječenju sljedećih 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).

Moloxin se za sljedeće indikacije smije primijeniti samo kad se primjena drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom:

- akutni bakterijski sinusitis
- akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitis

Moloxin se za sljedeće indikacije smije primijeniti samo kad se primjena drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za početno liječenje tih infekcija smatra neprikladnom ili kada je liječenje neuspješno:

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

Moloxin 400 mg filmom obložene tablete ne preporučuju se za primjenu u monoterapiji blage do umjerene upalne bolesti zdjelice, već se moraju davati u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekovima (npr. cefalosporinom) zbog povećane rezistencije *Neisseria gonorrhoeae* na moksifloksacin, osim ako se *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na moksifloksacin može isključiti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

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

- izvanbolničke pneumonije
- komplicirane infekcije kože i kožnih struktura.

Moloxin 400 mg filmom obložene tablete se ne smiju primjenjivati za početnu terapiju bilo kojeg oblika infekcija kože i kožnih struktura ili teške izvanbolničke pneumonije.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega/jetre

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

Podaci u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nisu dostatni (vidjeti dio 4.3).

Stariji bolesnici i druge posebne populacije

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

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

Trajanje primjene

Trajanje liječenja Moloxin 400 mg filmom obloženim tabletama treba biti sljedeće:

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

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

Sekvencijalna (intravenska nakon koje slijedi peroralna) terapija

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

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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na moksifloksacin, druge 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 povezan s liječenjem kinolonima.

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

- urođenim ili dokumentiranim stečenim produljenjem QT-intervala
- poremećajima ravnoteže elektrolita, osobito nekorigiranom hipokalijemijom
- klinički značajnom bradikardijom
- klinički značajnim zatajenjem srca sa smanjenom istisnom (ejekcijskom) frakcijom lijeve klijetke
- prethodnom anamnezom simptomatskih aritmija

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

Zbog ograničenih kliničkih podataka, moksifloksacin je također kontraindiciran u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (Child Pugh C) i u bolesnika s porastom transaminaza većim od 5 puta GGN (gornja granica 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, posebno kod infekcija s niskim stupnjem težine, treba procijeniti s obzirom na informacije sadržane u dijelu Upozorenja i mjere opreza.

Produljenje QTc intervala i klinička stanja potencijalno vezana uz produljenje QTc intervala

Pokazalo se da moksifloksacin u nekih bolesnika produljuje QTc interval na elektrokardiogramu. Analiza elektrokardiograma učinjenih u okviru programa kliničkih ispitivanja pokazala je produljenje QTc intervala tijekom terapije moksifloksacinom od $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4% od osnovne vrijednosti. S obzirom da u žena postoji tendencija duljeg osnovnog QTc intervala u usporedbi s muškarcima, one mogu biti osjetljivije na lijekove koji produljuju QTc interval. Stariji bolesnici također mogu biti osjetljiviji na učinak lijekova na QT interval.

U bolesnika koji uzimaju moksifloksacin treba oprezno davati lijekove 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 ishemijska miokarda ili produljenje QT intervala, treba oprezno davati moksifloksacin, jer

to može povećati rizik od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsade de pointes*) i srčani zastoj (vidjeti također dio 4.3). S obzirom da se produljenje QT intervala može povećati s povećanjem koncentracije lijeka, preporučena doza se ne smije prekoračiti.

Ako se tijekom liječenja moksifloksacinom pojave znakovi srčane aritmije, liječenje treba prekinuti i učiniti EKG.

Reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije

Nakon prve primjene fluorokinolona, uključujući moksifloksacin, zabilježene su reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije. Čak i nakon prve primjene lijeka, anafilaktičke reakcije mogu uznapredovati do šoka opasnog po život. U slučajevima kliničkih manifestacija teških reakcija preosjetljivosti se liječenje moksifloksacinom mora prekinuti te započeti odgovarajuće liječenje (npr. liječenje šoka).

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 treba savjetovati da se prije nastavka liječenja obrate svom liječniku ako se razviju simptomi fulminantne bolesti jetre npr. brzi razvoj astenije povezan sa žuticom, tamnim urinom, sklonošću krvarenju ili hepatičkom encefalopatijom.

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

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: također poznata i kao Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), 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, AGEP ili DRESS, u tog se bolesnika više nikad ne smije ponovno primijeniti moksifloksacin.

Bolesnici s predispozicijom za napadaje

Poznato je da kinoloni mogu potaknuti napadaje. Primjena treba biti oprezna u bolesnika s poremećajima SŽS ili u prisutnosti drugih čimbenika rizika koji mogu pogodovati napadajima ili sniziti granični prag napadaja. U slučaju pojave napadaja, 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

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

Psihijatrijske reakcije

Psihijatrijske reakcije mogu se pojaviti već nakon prve primjene 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 pojave ovakvih reakcija u bolesnika, 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.

Proljev povezan s primjenom antibiotika, uključujući kolitis

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

Bolesnici s miastenijom gravis

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

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 osoba koje se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobna primjena kortikosteroida mora izbjegavati.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) liječenje moksifloksacinom treba prekinuti 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 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-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuov arteritis ili arteritis divovskih stanica ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili 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 poremećajima funkcije bubrega moraju oprezno primjenjivati moksifloksacin ukoliko ne mogu kontinuirano unositi u organizam primjerene količine tekućine, jer dehidracija može povećati rizik od zatajenja bubrega.

Poremećaji vida

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

Disglikemija

Kao i kod svih kinolona prijavljeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8), obično u bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. U bolesnika s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi.

Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Kinoloni u bolesnika mogu uzrokovati fotosenzitivne reakcije. Međutim, ispitivanja su pokazala da moksifloksacin ima manji rizik od uzrokovanja fotosenzitivnosti. Međutim, bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja moksifloksacinom izbjegavaju izlaganje UV-zračenju ili produljeno izlaganje i/ili izlaganje jakoj sunčevoj svjetlosti (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

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

Bolesnice s upalnom bolešću zdjelice

Za bolesnice s kompliciranom upalnom bolešću zdjelice (npr. povezanom s tuboovarijskim ili zdjeličnim apscesom), za koju se smatra da je potrebno intravensko liječenje, liječenje Moloxin 400 mg filmom obloženim tabletama se ne preporučuje.

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

Bolesnici s posebnim kompliciranim infekcijama kože i kožnih struktura

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

Interferencija s biološkim testovima

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

Bolesnici s MRSA infekcijama

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

Pedijatrijska populacija

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek 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

Aditivni učinak moksifloksacina i drugih lijekova koji mogu produljiti QTc interval na produljenje QT intervala 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 (također vidjeti 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 i diuretike tiazidnog tipa, laksative i klizme [visoke doze], kortikosteroide, amfotericin B) ili lijekove koji su povezani s klinički značajnom bradikardijom.

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

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

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

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

Promjene INR-a

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

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

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

Interakcija s hranom

Nema klinički značajnih interakcija moksifloksacina s hranom uključujući mliječne proizvode.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

Ne postoje raspoloživi podaci u žena koje doje. Pretklinički podaci upućuju da se male količine moksifloksacina izlučuju u mlijeko. Uslijed nedostatka podataka u ljudi i eksperimentalno pokazanog rizika od oštećenja hrskavice pod opterećenjem u mladim životinja zbog primjene fluorokinolona, dojenje je kontraindicirano tijekom terapije 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 narušiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima uslijed reakcija središnjeg živčanog sustava (npr. omaglice; akutnog, prolaznog gubitka vida; vidjeti dio 4.8) ili akutnog i kratkotrajnog gubitka svijesti (sinkopa; vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima provjere kako reagiraju na moksifloksacin.

4.8 Nuspojave

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

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

Unutar pojedine grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalosti su definirane kao:

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

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	superinfekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama				

HALMED
17-02-2025
ODOBRENO

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
	ili gljivicama npr. oralna i vaginalna kandidijaza				
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, trombocitemija, eozinofilija krvi, produljeno protrombinsko vrijeme/povećane vrijednosti INR		povišena razina protrombina/snižene vrijednosti INR, agranulocitoza, pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava		alergijska reakcija (vidjeti dio 4.4)	anafilaksija, vrlo rijetko uključujući po život opasan šok (vidjeti dio 4.4), alergijski edem/angioedem (uključujući edem grkljana koji potencijalno može ugroziti život, vidjeti dio 4.4)		
Endokrini poremećaji				sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. <i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i> , SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperlipidemija	hiperglikemija, hiperuricemija	hipoglikemija, hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4)	
Psihijatrijski poremećaji *		tjeskobne reakcije, psihomotorna hiperaktivnost/agitacija	emocionalna labilnost, depresija (vrlo rijetko može kulminirati samo-ozljeđujućim ponašanjem, kao što su suicidalne ideacije/misli ili pokušaji samoubojstva, vidjeti dio 4.4),	depersonalizacija, psihotične reakcije (mogu kulminirati samo-ozljeđujućim ponašanjem, kao što su suicidalne ideacije/misli ili pokušaji samoubojstva, vidjeti dio 4.4)	

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
			halucinacije, delirij		
Poremećaji živčanog sustava*	glavobolja, omaglica	parestezija i dizestezija, poremećaji osjeta okusa (vrlo rijetko uključujući ageuziju), smetenost i dezorijentiranost, poremećaji spavanja (prvenstveno nesanica), tremor, vrtoglavica, somnolencija	hipoestezija, poremećaji njuha (uključujući anosmiju), patološki snovi, poremećaj koordinacije (uključujući poremećaje hoda, posebice zbog omaglice ili vrtoglavice), napadaji (uključujući "grand mal" konvulzije, vidjeti dio 4.4), poremećaj pažnje, poremećaji govora, gubitak pamćenja (amnezija), periferna neuropatija i polineuropatija	hiperestezija	
Poremećaji oka*		poremećaji vida, uključujući dvosliske i zamućenje vida (posebice tijekom reakcije SŽS-a, vidjeti dio 4.4)	fotofobija	prolazni gubitak vida (posebice tijekom reakcije SŽS-a, vidjeti dijelove 4.4 i 4.7), uveitis i obostrana akutna transiluminacija 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 atrijska, angina pektoris	ventrikularne tahiaritmije, sinkopa (tj. akutni i kratkotrajni gubitak svijesti)	nespecifične aritmije, <i>Torsade de Pointes</i> (vidjeti dio 4.4), zastoje srca (vidjeti dio 4.4)	
Krvožilni		vazodilatacija	hipertenzija,	vaskulitis	

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
poremećaji **			hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja (uključujući astmatična stanja)			
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje, bolovi u probavnom sustavu i abdomenu, proljev	smanjeni apetit i unos hrane, zatvor, dispepsija, flatulencija, gastritis, povišene vrijednosti amilaze	disfagija, stomatitis, kolitis povezan s primjenom antibiotika (uključujući pseudomembran ozni kolitis, u vrlo rijetkim slučajevima povezan s po život opasnim komplikacijama, vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti transaminaza	poremećaj funkcije jetre (uključujući povišene vrijednosti LDH), povišene vrijednosti bilirubina, povišene vrijednosti gama- glutamil- transferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	žutica, hepatitis (pretežno kolestatski)	fulminantni hepatitis koji može dovesti do po život opasnog zatajenja jetre (uključujući smrtne slučajeve, vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež, osip, urtikarija, suha koža		bulozne kožne reakcije kao što su Stevens- Johnsonov sindrom, ili toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasne po život, vidjeti dio 4.4)	akutna generaliziran a egzantemato zna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijo m i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4), fiksna erupcija izazvana

H A L M E D

17 - 02 - 2025

ODOBRENO

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
					lijekom, fotosenzitivne reakcije (vidjeti dio 4.4)
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 sustava		dehidracija	poremećaj funkcije bubrega (uključujući porast vrijednosti BUN (dušik iz ureje u krvi) i kreatinina), zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*		opća slabost (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 i neuralgija, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, tjeskobu, napadaje panike, depresiju i suicidalne ideje), narušeno pamćenje i koncentracija, 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).

Bilo je izvješća o sljedećim vrlo rijetkim nuspojavama prijavljenim nakon liječenja drugim fluorokinolonima, koje bi se također mogle pojaviti tijekom liječenja moksifloksacinom: povišen intrakranijalni tlak (uključujući pseudotumor mozga), hipernatrijemija, hiperkalcemija, hemolitička anemija.

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

H A L M E D
17 - 02 - 2025
O D O B R E N O

Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nakon slučajnog predoziranja ne preporučuju se nikakve specifične protumjere. U slučaju predoziranja, treba provesti simptomatsko liječenje. Preporučuje se praćenje EKG-a, s obzirom na mogućnost produljenja QT intervala. Istodobna primjena aktivnog ugljena s peroralnom dozom moksifloksacina od 400 mg smanjit će sustavnu 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 sustavne izloženosti moksifloksacinu u slučaju oralnog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, kinolonski antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01MA14

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamička ispitivanja pokazuju da 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: 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 tijekom dva tjedna.

Mehanizam rezistencije

Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide i tetracikline, ne utječu na antibakterijsko djelovanje 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 sličnim djelovanjem u nekih Gram-pozitivnih bakterija, takve bakterije mogu biti rezistentne na druge kinolone, a osjetljive na moksifloksacin.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti kliničkog MIK-a i disk-difuzijske metode za moksifloksacin sukladno EUCAST-u (engl. *European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing*) (01.01.2014):

Organizam	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l ≤ 22 mm
<i>Streptococcus</i> Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	≥ 0,5 mg/l ≤ 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Granične vrijednosti koje ne ovise o vrsti mikroorganizma *	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Granične vrijednosti koje ne ovise o vrsti mikroorganizma uglavnom su utvrđene na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i nisu ovisne o raspodjeli MIK-a specifičnih vrsta. Njima se treba rukovoditi samo za vrste za koje ne postoji granična vrijednost specifična za vrstu mikroorganizama, a ne za vrste kod kojih tek treba odrediti kriterije interpretacije rezultata.		

Mikrobiološka osjetljivost

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

Vrste mikroorganizama koje su obično osjetljive

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (osjetljiv na meticilin)

Streptococcus agalactiae (skupina B)

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

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (skupina A)

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

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter baumannii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Anaerobni mikroorganizmi

Fusobacterium spp.

Prevotella 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> (rezistentan na meticilin)+
<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.*
Mikroorganizmi s urođenom rezistencijom
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Klinička ispitivanja u odobrenim indikacijama pokazala su da je djelotvornost lijeka na osjetljive sojeve zadovoljavajuća. # Sojevi koji proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (ESBL, engl. <i>expanded spectrum beta-lactamase</i>) obično su rezistentne na fluorokinolone) + Stopa rezistencije > 50% u jednoj ili više zemalja

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i bioraspoloživost

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

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

Distribucija

Moksifloksacin se brzo raspodjeljuje u ekstravaskularni prostor; nakon primjene doze od 400 mg, opaža se AUC od 35 mgh/l. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) približno je 2 l/kg. *In vitro* i *ex vivo* ispitivanja pokazala su vezanje na proteine od približno 40 - 42% neovisno o koncentraciji lijeka. Moksifloksacin se uglavnom veže na serumski albumin.

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

Tkivo	Koncentracija	Omjer tkivo:plazma
plazma	3,1 mg/l	-
slina	3,6 mg/l	0,75 – 1,3
tekućina u upaljenom mjehuriću na koži	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
bronhalna sluznica	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
alveolarni makrofagi	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
epitelna tekućina	20,7 mg/l	5 - 7
maksilarni sinus	7,5 mg/kg	2,0
etmoidni sinus	8,2 mg/kg	2,1
nosni polipi	9,1 mg/kg	2,6
intersticijska tekućina	1,0 ² mg/l	0,8 – 1,4 ^{2,3}
ženski genitalni 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 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 primijećene 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 srednjim terminalnim poluvijekom od približno 12 sati. Nakon primjene doze od 400 mg, prosječni prividni ukupni klirens iz tijela iznosi 179-246 ml/min. Bubrežni klirens je približno 24-53 ml/min, što ukazuje na djelomičnu tubularnu reapsorpciju lijeka u bubrežima.

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

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

Starije osobe i bolesnici niske tjelesne težine

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju do sada provedenih farmakokinetičkih ispitivanja u bolesnika sa zatajenjem jetre (Child-Pugh A, B) ne može se utvrditi postojanje 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 topoizomerasom 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 ≥ 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 primjene, više od 50 puta veće od doze u ljudi (>300 mg/kg), zbog koje je koncentracija u plazmi bila ≥ 200 mg/l (više od 40 puta veća od terapijske razine), primijećena je pojava reverzibilnih ventrikularnih aritmija, ali bez smrtnog ishoda.

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

Ispitivanja toksičnosti u štakora i majmuna (ponovljena primjena doza tijekom šest mjeseci) nisu otkrila naznake vezane uz okulotoksični rizik. U pasa su visoke peroralne doze (≥ 60 mg/kg) koje su dovele do koncentracija u plazmi ≥ 20 mg/l uzrokovale promjene u elektoretinogramu 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. Malo povećanje incidencije malformacija kralješaka i rebra uočeno je u fetusa kunića, no samo pri dozi (20 mg/kg i.v.) koja je bila povezana s teškom maternalnom toksičnošću. Kada je terapijska koncentracija u plazmi bila jednaka kao u ljudi, u majmuna i kunića povećala se incidencija abortusa. Nakon primjene doza 63 puta većih od najveće preporučene (u mg/kg), s koncentracijama u plazmi koje su se kretale u rasponu terapijskih doza za ljude, u štakora je primijećena smanjena težina fetusa, povećanje prenatalne smrtnosti, nešto duže trajanje graviditeta i povećanje spontane aktivnosti u neke mladunčadi (mužjaka i ženki).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza 6 mPa·s
makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja (blisteri od OPA/Al/PVC-Al folije): 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 ili 120 filmom obloženih tableta u kutijama.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-006367113

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. svibnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. listopada 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

H A L M E D
17 - 02 - 2025
ODOBRENO

06. veljače 2025.

H A L M E D
17 - 02 - 2025
ODOBRENO