

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ FLAMIX®  
400 mg  
film tablete  
*moksifloksacin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna FLAMIX 400 mg film tableta sadrži:

Moksifloksacina 400,00 mg (u obliku moksifloksacin hidroklorida)

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza.

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta, mat crvene boje, duguljastog oblika, bikonveksna, s utisnutim „MX4“ s jedne strane, a ravna s druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

FLAMIX 400 mg film tablete su indicirane za liječenje sljedećih bakterijskih infekcija u pacijenata uzrasta 18 godina i starijih, koje su uzrokovane s bakterijama osjetljivim na moksifloksacin (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 5.1.).

U sljedećim indikacijama, moksifloksacin treba koristiti samo onda kada se primjena antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za liječenje ovih infekcija smatra neprikladnom:

- Akutni bakterijski sinusitis
- Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitis.

U sljedećim indikacijama, moksifloksacin treba koristiti samo onda kada se primjena antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za početno liječenje ovih infekcija smatra neprikladnom ili kad takvo liječenje nije bilo efikasno:

- Pneumonija iz opšte populacije, osim teških oblika;
- Blage do umjereno teške upalne bolesti zdjelice (npr. infekcije gornjeg genitalnog trakta u žena, uključujući i salpingitis i endometritis), bez pridruženog tubo-ovarijalnog ili zdjeličnog apscesa.

FLAMIX 400 mg film tablete se ne preporučuju kao monoterapija kod blage do umjereno teške upalne bolesti zdjelice, već se trebaju primijeniti u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (npr. cefalosporin), zbog porasta rezistencije *Neisseria gonorrhoeae* na moksifloksacin, osim u slučaju kada se se moksifloksacin-rezistentna *Neisseria gonorrhoeae* može isključiti (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

FLAMIX 400 mg film tablete se također mogu primijeniti u svrhu dovršenja kure liječenja, u pacijenata koji su prethodno pokazali poboljšanje tokom početnog liječenja s intravenskim moksifloksacinom, uz sljedeće indikacije:

- Pneumonija iz opšte populacije;
- Komplikirane infekcije kože i kožnih struktura.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**20.4.2022.**

FLAMIX 400 mg film tablete se ne smiju primijeniti za početno liječenje bilo kog oblika infekcija kože i kožnih struktura, niti za liječenje teške pneumonije iz opšte populacije.

Uvijek treba razmotriti službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### **Doziranje (odrasli)**

Preporučena doza je jedna 400 mg film tableta, jedanput na dan.

#### *Oštećenje bubrežne/jetrene funkcije*

U pacijenata s blago do teško oštećenom bubrežnom funkcijom ili u pacijenata na hroničnoj dijalizi (npr. hemodijaliza i kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza), dozu lijeka ne treba prilagođavati (za više detalja vidjeti dio 5.2.).

Podaci o doziranju u pacijenata s oštećenom jetrenom funkcijom su nedovoljni (vidjeti dio 4.3.).

#### *Druge posebne grupe pacijenata*

U starijih pacijenata i u pacijenata niske tjelesne težine nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Pedijatrijska populacija*

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

### **Način primjene**

Film tabletu treba progutati cijelu, s dovoljnom količinom tečnosti, a može se primijeniti neovisno o obrocima.

### **Trajanje liječenja**

Liječenje s FLAMIX 400 mg film tabletama treba trajati kao što je navedeno:

- |   |            |
|---|------------|
| - akutna egzacerbacija hronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitis | 5-10 dana; |
| - pneumonija iz opšte populacije  | 10 dana;   |
| - akutni bakterijski sinusitis  | 7 dana;    |
| - blaga do umjereno teška upalna bolest zdjelice                                  | 14 dana.   |

Moksifloksacin 400 mg film tablete su ispitivane u kliničkim ispitivanjima u kojima je liječenje trajalo do najviše 14 dana.

### **Sekvencijalno (peroralna primjena nakon intravenske primjene) liječenje**

U kliničkim ispitivanjima sa sekvencijalnim liječenjem, većina pacijenata prešla je s intravenske primjene lijeka na peroralno liječenje unutar perioda od 4 dana (pneumonija iz opšte populacije) ili 6 dana (komplicirane infekcije kože i kožnih struktura). Preporučeno trajanje intravenskog i peroralnog liječenja pneumonije iz opšte populacije je 7-14 dana, a 7-21 dan za liječenje kompliciranih infekcija kože i kožnih struktura.

Preporučena doza (400 mg, jedanput na dan) se ne smije prekoračiti, a liječenje ne smije trajati duže nego što je to preporučeno uz svaku indikaciju.

## 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na moksifloksacin, druge kinolone ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6.)
- Pacijenti mlađi od 18 godina
- Pacijenti koji u anamnezi imaju bolest/poremećaj tetiva povezanu s liječenjem kinolonima

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**20.4.2022.**

U pretkliničkim ispitivanjima, kao i u ispitivanjima provedenim u ljudi, tokom liječenja s moksifloksacinom primijećene su promjene elektrofiziologije srca, u obliku produženog QT intervala. Iz sigurnosnih razloga, moksifloksacin je stoga kontraindiciran u pacijenata s:

- urođenim ili s dokumentiranim stečenim produženjem QT intervala;
- poremećajima elektrolita, posebno s nekorigovanom hipokalijemijom;
- klinički relevantnom bradikardijom;
- klinički relevantnim zatajenjem srca sa smanjenom ejakcionom frakcijom lijeve komore;
- anamnezom simptomatskih aritmija.

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

Zbog ograničenih kliničkih podataka, primjena moksifloksacina je kontraindicirana i u pacijenata s oštećenom jetrenom funkcijom (*engl.* Child Pugh C), te u pacijenata čije vrijednosti transaminaza više od 5 puta premašuju gornju granicu normale.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

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

Dobrobit liječenja s moksifloksacinom potrebno je procijeniti u skladu s informacijama koje se nalaze u dijelu o upozorenjima i mjerama opreza, posebno u slučaju infekcija niskog stepena težine.

##### Produženje QTc intervala i moguća povezana klinička stanja

U nekih pacijenata, moksifloksacin produžava QTc interval na elektrokardiogramu. Analiza elektrokardiograma dobijenih u okviru programa kliničkih ispitivanja, pokazala je produženje QTc intervala tokom liječenja s moksifloksacinom za  $6 \pm 26$  ms, odnosno 1,4% u poređenju s osnovnom vrijednosti. Obzirom da u žena postoji tendencija dužeg osnovnog QTc intervala u poređenju s muškarcima, one mogu biti osjetljivije na lijekove koji utiču na produženje QTc intervala. Stariji pacijenti također mogu biti osjetljiviji u odnosu na efekte lijekova na QT interval.

U pacijenata koji primaju moksifloksacin, treba oprezno primjenjivati lijekove koji mogu smanjiti nivo kalija u organizmu (vidjeti također dijelove 4.3. i 4.5.).

U pacijenata koji imaju predisponirajuća stanja za razvoj aritmija (posebno žene i stariji pacijenti), kao što su akutna ishemija miokarda ili produženje QT intervala, treba oprezno primjenjivati moksifloksacin jer to može povećati rizik od ventrikularnih aritmija (uključujući i *torsade de pointes*) i srčanog zastoja (vidjeti također dio 4.3.). Magnituda produženja QT intervala može porasti s povećanjem koncentracija lijeka. Stoga se preporučena doza ne smije prekoračiti.

Ako se tokom liječenja s moksifloksacinom pojave znakovi srčane aritmije, liječenje treba prekinuti i uraditi EKG.

##### Preosjetljivost/alergijske reakcije

Nakon prve primjene flurokinolona, uključujući i moksifloksacin, zabilježene su reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije. Čak i nakon prve primjene lijeka, anafilaktičke reakcije mogu progredirati do šoka opasnog po život. U takvim slučajevima liječenje s moksifloksacinom treba prekinuti, te započeti odgovarajuće liječenje (npr. anti-šok terapiju).

##### Teški poremećaji jetre

Zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može voditi do zatajenja jetre (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom), tokom primjene moksifloksacina (vidjeti dio 4.8.). Pacijente treba savjetovati da se prije nastavka liječenja jave svom ljekaru, ako se razviju znakovi i simptomi fulminantne bolesti jetre poput

brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnim urinom, sklonosti krvarenju ili s hepatičkom encefalopatijom.

U slučajevima u kojima postoje naznake poremećaja jetrene funkcije, trebalo bi napraviti testove/pretrage jetrene funkcije.

#### Teške kožne neželjene reakcije

Teške kožne neželjene reakcije (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, pacijenta 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 primjena moksifloksacina, te razmotriti zamjensku terapiju. U slučaju da pacijent uz primjenu moksifloksacina razvije ozbiljnu reakciju, kao što je SJS, TEN ili AGEP, u tog se pacijenta više nikad ne smije ponovno primijeniti moksifloksacin.

#### Pacijenti s predispozicijom za konvulzije

Poznato je da kinoloni mogu potaknuti konvulzije. Pacijenti s poremećajima centralnog nervnog sistema, ili pacijenti koji imaju druge faktore rizika za razvoj konvulzija ili za sniženje praga za pojavu konvulzija, trebaju kinolone oprezno primjenjivati. U slučaju konvulzija, liječenje s moksifloksacinom treba prekinuti, te poduzeti odgovarajuće mjere.

#### Dugotrajna, onesposobljavajuća i potencijalno ireverzibilna ozbiljna neželjena djelovanja

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih djelovanja koja zahvaćaju različite tjelesne sisteme, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u pacijenata koji su primali kinolone i fluorokinolone neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim faktorima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo kojeg ozbiljnog neželjenog djelovanja primjenu moksifloksacina treba odmah prekinuti, a pacijentima savjetovati da se obrate za savjet ljekaru koji im je propisao lijek.

#### Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzorno-motorne polineuropatije, koji se očituju s parestezijama, hipoestezijama, disestezijama ili sa slabošću, u pacijenata koji su primjenjivali kinolone i fluorokinolone, uključujući i moksifloksacin. Pacijente koji se liječe s moksifloksacinom, treba savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog ljekara ako se razviju 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 se mogu pojaviti već nakon prve primjene kinolona, uključujući i moksifloksacin. U vrlo rijetkim slučajevima, depresija ili psihotične reakcije vodile su do suicidalnih misli i samoozljeđujućeg ponašanja, kao što je pokušaj samoubistva (vidjeti dio 4.8.). U slučaju kad pacijent razvije ovakve reakcije, treba prekinuti primjenu moksifloksacina i poduzeti odgovarajuće mjere. Potreban je oprez u slučaju da se moksifloksacin treba primijeniti u psihotičnih pacijenata ili u pacijenata s psihijatrijskom bolešću u anamnezi.

#### Proljev povezan s primjenom antibiotika uključujući i kolitis

Tokom primjene antibiotika širokog spektra, uključujući i moksifloksacin, zabilježene su pojave proljeva povezanog s primjenom antibiotika (engl. Antibiotic Associated Diarrhoea - AAD) i kolitisa povezanog s primjenom antibiotika (engl. Antibiotic Associated Colitis - AAC), uključujući i pseudomembranozni kolitis i proljev povezan s *Clostridium difficile*, koji mogu varirati u težini od blagih proljeva do fatalnog kolitisa. Zato je važno u obzir uzeti ovu dijagnozu u pacijenata u kojih se pojavi teški proljev, za vrijeme primjene moksifloksacina ili nakon nje. Ako postoji sumnja na AAD ili AAC, ili je dijagnoza AAD-a ili AAC-a već potvrđena, liječenje s antibakterijskim lijekovima, uključujući i moksifloksacin, treba prekinuti i odmah poduzeti odgovarajuće terapijske mjere. Nadalje, trebaju se poduzeti odgovarajuće mjere za kontrolu infekcije, kako bi se smanjio rizik od transmisije. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani u pacijenata koji razvijaju teški proljev.

### Pacijenti s mijastenijom gravis

Moksifloksacin treba primjenjivati s oprezom u pacijenata koji boluju od mijastenije gravis, jer može doći do pogoršanja simptoma.

### Upala tetive, ruptura tetive

Tokom liječenja s kinolonima i fluorokinolonima, mogu se pojaviti upala i ruptura tetive (posebno, ali ne isključivo Ahilove tetive), ponekad bilateralno, čak i unutar 48 sati od početka liječenja, a zabilježene su i do nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.). Rizik pojave tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih pacijenata, pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata s presađenim solidnim organima i osoba koje se istovremeno liječe s kortikosteroidima. Stoga se istovremena primjena kortikosteroida mora izbjegavati.

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

### Aneurizma i disekcija aorte

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebno u starijih pacijenata, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon primjene fluorokinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/neadekvatne funkcije bilo kojih srčanih zalisaka prijavljeni su u pacijenata 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 pacijenata s aneurizmatском bolesti ili s urođenom bolesti srčanih zalisaka u porodičnoj anamnezi, ili u pacijenata kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalisaka, ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/neadekvatnu funkciju srčanih zalisaka (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. vaskularni poremećaji kao što su Takayasuov arteritis ili arteritis gigantskih ćelija ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/neadekvatnu funkciju srčanih zalisaka (npr. infektivni endokarditis).

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

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsima ili leđima, pacijente je potrebno savjetovati da se odmah obrate ljekaru u službi hitne medicinske pomoći.

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

### Pacijenti s bubrežnim oštećenjem

Ukoliko u organizam ne mogu kontinuirano unositi primjerene količine tečnosti, stariji pacijenti s bubrežnim poremećajima trebaju moksifloksacin primjenjivati oprezno, jer dehidracija može povećati rizik od zatajenja bubrega.

### Poremećaji vida

Ako se javi oštećenje vida ili bilo kakvi efekti u povezanosti s očima, pacijent treba odmah posjetiti oftalmologa (vidjeti dijelove 4.7. i 4.8.).

### Disglukemija

Kao i kod svih fluorokinolona, poremećaji u nivoima glukoze u krvi koji uključuju i hipoglikemiju i hiperglikemiju, zabilježeni su pri primjeni moksifloksacina (vidjeti dio 4.8.). Uzimajući u obzir pacijente koji

su primali moksifloksacin, disglukemija se javljala prvenstveno u starijih dijabetičara koji su istovremeno primali oralni hipoglikemijski lijek (npr. derivat sulfonilureje) ili inzulin. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. U dijabetičara se preporučuje pažljivo praćenje nivoa glukoze u krvi.

#### Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Utvrđeno je da kinoloni u pacijenata uzrokuju fotosenzitivne reakcije. Međutim, ispitivanja su pokazala da je kod moksifloksacina rizik od nastanka fotosenzitivnih reakcija manji. Uprkos tome, pacijentima treba savjetovati da tokom liječenja s moksifloksacinom izbjegavaju izlaganje UV-zračenju ili ekstenzivnoj i/ili jakoj sunčevoj svjetlosti.

#### Pacijenti s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

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

#### Pacijenti s upalnom bolesti zdjelice

Liječenje s FLAMIX 400 mg film tabletama se ne preporučuje u pacijenata s kompliciranom upalnom bolesti zdjelice (npr. povezana s tubo-ovarijalnim ili zdjeličnim apscesom), za koju se smatra da je potrebno intravensko liječenje.

Upalnu bolest zdjelice može uzrokovati *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na fluorokinolone. Stoga se u tim slučajevima empirijska terapija s moksifloksacinom treba primjenjivati istovremeno s drugim prikladnim antibiotikom (npr. cefalosporin), osim ako je isključena *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na moksifloksacin. Terapiju treba ponovo razmotriti ukoliko nakon trodnevnog liječenja nema kliničkog poboljšanja.

#### Pacijenti s posebnim kompliciranim infekcijama kože i kožnih struktura

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

#### Interferiranje s biološkim testovima

Liječenje s moksifloksacinom može interferirati s testom kulture *Mycobacterium spp.* supresijom rasta mikobakterija, uzrokujući lažno negativne nalaze uzoraka uzetih od pacijenata koji se trenutno liječe s moksifloksacinom.

#### Pacijenti s MRSA infekcijama

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

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Informacije o pomoćnim supstancama

Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju primjenjivati ovaj lijek.

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

#### Interakcije s lijekovima

Kod istovremene primjene moksifloksacina i nekih lijekova koji mogu produžiti QTc interval ne može se isključiti aditivni efekt na produženje QT intervala. To može dovesti do povećanog rizika od nastanka ventrikularnih aritmija, uključujući i *torsade de pointes*. Zbog toga je istovremena 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 antidepressivi
- neki antimikrobni lijekovi (sakvinavir, sparfloksacin, eritromicin iv., pentamidin, antimalarici posebno halofantrin)
- neki antihistaminici (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- drugi (cisaprid, vinkamin iv., bepridil, difemanil).

Moksifloksacin treba primjenjivati s oprezom u pacijenata koji primjenjuju lijekove koji mogu smanjiti nivo kalija (npr. diuretike Henleove petlje (*loop* diuretici) ili diuretike tiazidnog tipa, laksative i klizme (visoke doze), kortikosteroide, amfotericin B) ili lijekove koji su povezani s klinički značajnom bradikardijom.

Treba napraviti interval od oko šest sati od primjene moksifloksacina do primjene lijekova koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katione (npr. antacidi koji sadrže magnezij ili aluminij, tablete didanozina, sukralfat i lijekovi koji sadrže željezo ili cink).

Istovremena primjena aktivnog ugljena i peroralne doze od 400 mg moksifloksacina izrazito spriječava apsorpciju lijeka i smanjuje sistemsku raspoloživost lijeka za više od 80%, te se njihova istovremena primjena ne preporučuje (osim kod slučajeva predoziranja, vidjeti također dio 4.9.).

Nakon ponavljano doziranja moksifloksacina u zdravih dobrovoljaca, maksimalne koncentracije digoksina ( $C_{max}$ ) povisile su se za oko 30%, dok se površina ispod krive (AUC) i koncentracije lijeka prije unošenja slijedeće doze nisu mijenjale. Kod istovremene primjene moksifloksacina s digoksinom oprez nije potreban.

U ispitivanjima u kojima su učestvovali dobrovoljci dijabetičari koji su istovremeno peroralno primjenjivali moksifloksacin i glibenklamid utvrđeno je da se maksimalna koncentracija glibenklamida u krvi snizila za približno 21%. Kombinacija glibenklamida i moksifloksacina teoretski bi mogla uzrokovati blagu i prolaznu hiperglikemiju. Međutim, primijećene promjene u farmakokinetici glibenklamida nisu prouzrokovale promjene farmakodinamičkih parametara (glukoza u krvi, inzulin). Stoga, između moksifloksacina i glibenklamida nije uočena klinički značajna interakcija.

#### *Promjene vrijednosti INR*

Zabilježen je veliki broj slučajeva u kojih se aktivnost peroralnog antikoagulansa povećala s istovremenom primjenom antibakterijskih lijekova, prije svega fluorokinolona, makrolida, tetraciklina, kotrimoksazola i nekih cefalosporina. Čini se da su infektivna i upalna stanja, dob i opšte stanje pacijenta faktori rizika. U takvim okolnostima, teško je 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 trebala bi biti adekvatno prilagođena.

Klinička ispitivanja su pokazala da, pri istovremenoj primjeni moksifloksacina i ranitidina, probenecida, oralnih kontraceptiva, dodataka kalcija, parenteralnog morfija, teofilina, ciklosporina ili itrakonazola, nema nikakvih interakcija.

U ispitivanjima *in vitro* s humanim enzimima citohroma P-450, ovi nalazi su potvrđeni. S obzirom na takve rezultate, metabolička interakcija putem enzima citohroma P-450 malo je vjerovatna.

#### Interakcije s hranom

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

## **4.6. Trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Sigurnost primjene moksifloksacina u toku humane trudnoće nije evaluirana. Ispitivanjima u životinja pokazala su da moksifloksacin ima reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za čovjeka nije poznat. Zbog eksperimentalnog rizika od oštećenja hrskavice nosivih zglobova u mladunčadi životinja

zbog primjene fluorokinolona i reverzibilnog oštećenja zglobova opisanih u djece koja su primala fluorokinolone, moksifloksacin se ne smije primjenjivati tokom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

#### Dojenje

Ne postoje podaci o primjeni moksifloksacina u dojilja. Neklinički podaci upućuju da se male količine moksifloksacina izlučuju u mlijeko. Usljed nedostatka podataka u ljudi, kao i eksperimentalnog rizika od oštećenja hrskavice nosivih zglobova u mladunčadi životinja zbog primjene fluorokinolona, dojenje je kontraindicirano tokom liječenja s moksifloksacinom (vidjeti dio 4.3.).

#### Plodnost

Ispitivanja u životinja ne upućuju na smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3.).

### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

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

Ispitivanja efekta moksifloksacina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama nisu provedena. Međutim, usljed reakcija centralnog nervnog sistema (npr. omaglica; akutni prolazni gubitak vida, vidjeti dio 4.8.) ili akutni i kratkotrajni gubitak svijesti (sinkopa, vidjeti dio 4.8.), fluorokinoloni, uključujući i moksifloksacin, mogu smanjiti pacijentovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama. Pacijentima treba preporučiti, da se prije početka upravljanja vozilima ili rada na mašinama uvjere kakva je njihova reakcija na moksifloksacin.

### **4.8. Neželjena djelovanja**

Neželjena djelovanja zabilježena u kliničkim ispitivanjima i dobijena iz postmarketinških izvještaja s 400 mg moksifloksacina (oralno ili sekvencijalno liječenje), raspoređena su u grupe prema učestalosti i navedena u tekstu koji slijedi.

Osim mučnine i proljeva, sva druga neželjena djelovanja javljala su se s učestalošću manjom od 3%.

Unutar pojedine grupe prema učestalosti, neželjena djelovanja su poredana od težih prema blažim.

Učestalosti su definisane kao:

- česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );
- manje česta ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );
- rijetka ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ );
- vrlo rijetka ( $< 1/10\ 000$ );
- nepoznata (ne može se procjeniti iz dostupnih podataka).

Klasa organskog sistema (MedDRA)	Česta	Manje česta	Rijetka	Vrlo rijetka	Nepoznata
Infekcije i infestacije	Superinfekcije uzrokovane s rezistentnim bakterijama ili gljivicama, npr. oralna i vaginalna kandidijaza				
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija Leukopenija(e) Neutropenija Trombocitopenija		Povećan nivo protrombina/INR smanjen Agranulocitoza	

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**20.4.2022.**



		Trombocitemija Eozinofilija u krvi Produženo protrombinsko vrijeme/povećane vrijednosti INR		Pancitopenija	
<b>Poremećaji imunog sistema</b>		Alegijska reakcija (vidjeti dio 4.4.)	Anafilaksija, vrlo rijetko životno ugrožavajući šok (vidjeti dio 4.4.) Alergijski edem/angioedem (uključujući i potencijalno životno ugrožavajući edem grkljana, vidjeti dio 4.4.)		
<b>Endokrini poremećaji</b>				Sindrom neodgovarajuće g izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. <i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH</i> )	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		Hiperlipidemija	Hiperglikemija Hiperurikemija	Hipoglikemija Hipoglikemijska koma	
<b>Psijhijatrijski poremećaji*</b>		Reakcije tjeskobe Psihomotorna hiperaktivnost/agitacija	Emocionalna labilnost Depresija (koja u vrlo rijetkim slučajevima može kulminirati samoozljeđujućim ponašanjem, kao što su suicidalne ideje/misli, ili pokušaji samoubistva, vidjeti dio 4.4.) Halucinacije Delirij	Depersonalizaci ja Psihotičke reakcije (koje mogu kulminirati sa samoozljeđujućim m ponašanjem, kao što su suicidalne ideje/misli, ili pokušaji samoubistva, vidjeti dio 4.4.)	
<b>Poremećaji nervnog sistema*</b>	Glavobolja Omaglica	Parestezije i disestezije Poremećaji osjeta okusa (što u vrlo rijetkim slučajevima uključuje i ageuziju, odnosno potpuni gubitak osjeta okusa)	Hipoestezije Poremećaji osjeta mirisa (uključujući i anosmiju, odnosno potpuni gubitak osjeta mirisa) Abnormalni snovi Poremećaj	Hiperestezija	

		Smetenost i dezorjentiranost Poremećaj spavanja (pretežno nesanica) Tremor Vrtoglavica Pospanost	koordinacije (uključujući poremećaj ravnoteže, posebno zbog omaglice ili vrtoglavice) Napadi konvulzija, uključujući i <i>grand ma</i> /konvulzije (vidjeti dio 4.4.) Poremećaj pažnje Poremećaji govora Gubitak pamćenja Periferna neuropatija i polineuropatija		
<b>Poremećaji oka*</b>		Poremećaji vida, uključujući i dvoslike i zamućenje vida (posebno tokom reakcija od strane CNS-a, vidjeti dio 4.4.)	Fotofobija	Prolazni gubitak vida (posebno tokom reakcija od strane CNS-a, vidjeti dijelove 4.4. i 4.7.) Uveitis i bilateralna akutna transluminacija šarenice (vidjeti dio 4.4.)	
<b>Poremećaji uha i lavirinta*</b>			Tinitus Oštećenja sluha, uključujući i gluhoću (uglavnom reverzibilna)		
<b>Srčani poremećaji**</b>	Produženje QT intervala u pacijenata s hipokalemijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)	Produženje QT intervala (vidjeti dio 4.4.) Palpitacije Tahikardija Fibrilacija atrijska Angina pektoris	Ventrikularne tahiaritmije Sinkopa (npr. akutni i kratkotrajni gubitak svijesti)	Nespecifične aritmije <i>Torsade de pointes</i> (vidjeti dio 4.4.) Zastoj srca (vidjeti dio 4.4.)	
<b>Vaskularni poremećaji**</b>		Vazodilatacija	Hipertenzija Hipotenzija	Vaskulitis	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		Dispneja (uključujući i astmatička stanja)			
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	Mučnina Povraćanje Gastrointestinalni i abdominalni bolovi Proljev	Smanjen apetit i unos hrane Zatvor Dispepsija Nadutost Gastritis Povišene vrijednosti amilaze	Disfagija (otežano gutanje) Stomatitis Kolitis povezan s primjenom antibiotika (uključujući i pseudomembranozni		

			kolitis, u vrlo rijetkim slučajevima povezan s komplikacijama opasnim po život, vidjeti dio 4.4.)		
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Povišene vrijednosti transaminaza	Oštećenje jetre (uključujući i povišene vrijednosti LDH) Povišene vrijednosti bilirubina Povišene vrijednosti gama-glutamil-transferaze Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	Žutica Hepatitis (pretežno holestatski)	Fulminantni hepatitis koji može dovesti do po život opasnog zatajenja jetre (uključujući i smrtne slučajeve, vidjeti dio 4.4.)	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Svrbež Osip Urtikarija Suha koža		Bulozne kožne reakcije kao što je Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasne po život, vidjeti dio 4.4.)	Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*</b>		Artralgija Mialgija	Tendinitis (vidjeti dio 4.4.) Mišićni grčevi Trzanje mišića Mišićna slabost	Ruptura tetive (vidjeti dio 4.4.) Artritis Rigidnost mišića Pogoršanje simptoma mijastenije gravis (vidjeti dio 4.4.)	Rabdomioliza
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>		Dehidracija	Oštećenje bubrega (uključujući i porast vrijednosti BUN i kreatinina) Zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4.)		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Opšta slabost (pretežno astenija ili umor) Bolna stanja (uključujući i bol u leđima, prsima, 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 neželjenih djelovanja koje zahvaćaju različite klase organskih sistema i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što

su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, 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 faktorima rizika (vidjeti dio 4.4).

\*\* Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/neadekvatne funkcije bilo kojih srčanih zaliska prijavljeni su u pacijenata koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.4).

Bilo je izvještaja o sljedećim vrlo rijetkim neželjenim djelovanjima lijeka prijavljenim nakon liječenja s drugim fluorokinolonima, koja bi se također mogla pojaviti tokom liječenja s moksifloksacinom: povišeni intrakranijalni pritisak (uključujući pseudotumor mozga), hipernatrijemija, hiperkalcijemija, hemolitička anemija, fotosenzitivne reakcije (vidjeti dio 4.4.).

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

▫ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

▫ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Kod nehotičnog predoziranja s moksifloksacinom se ne preporučuju nikakve posebne protumjere. U slučaju predoziranja, treba provesti simptomatsko liječenje. Treba uraditi EKG s obzirom na mogućnost produženja QT intervala. Istovremena primjena aktivnog ugljena i peroralne doze moksifloksacina od 400 mg smanjuje sistemsku raspoloživost lijeka za više od 80%. Dovoljno rana primjena aktivnog ugljena u fazi apsorpcije može biti od koristi, jer se na taj način sprječava prekomjerno povećanje sistemske izloženosti moksifloksacinu u slučaju predoziranja.

### **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

#### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: *Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, podgrupa Kinolonski antibakterijski lijekovi, fluorokinoloni.*

Prateći ATC kod moksifloksacina je J01MA14.

#### **Mehanizam djelovanja**

Dokazano je da moksifloksacin *in vitro* djeluje na širok spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih patogena.

Baktericidno djelovanje moksifloksacina posljedica je inhibicije obje topoizomeraze tip II (DNK giraze i topoizomeraze IV), koje su potrebne za umnožavanje, prepisivanje i popravak bakterijske DNK. Kako se čini, njegovoj pojačanoj aktivnosti, kao i manjem broju rezistentnih mutanata Gram-pozitivnih bakterija, značajno doprinosi C8-metoksi grupa u usporedbi s C8-H grupom. Prisutnost velikog bicikloaminskog supstituenta na poziciji C-7 prevenira aktivni efluks, povezano s genima *nor A*, odnosno *pmr A*, koji su uočeni u nekih Gram-pozitivnih bakterija.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**20.4.2022.**

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).

#### Efekt na crijevnu floru u ljudi

U dobrovoljaca su nakon peroralne primjene moksifloksacina primijećene sljedeće promjene u crijevnoj flori: smanjio se broj *Eschericia 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. Te su se promjene normalizirale tokom dvije sedmice.

#### Mehanizam razvijanja rezistencije na lijek

Mehanizmi razvijanja rezistencije na lijek, koji inaktiviraju peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide i tetracikline, ne utiču na antibakterijsko djelovanje moksifloksacina. Drugi mehanizmi razvijanja rezistencije kao što su barijere koje onemogućuju prodor lijeka (mehanizam svojstven za *Pseudomonas aeruginosa*), kao i mehanizmi efluksa iz ćelije, također mogu uticati na osjetljivost na moksifloksacin.

*In vitro* rezistencija na moksifloksacin stiže se postepenim procesom mutacije ciljnih mjesta, kako na topoizomerazama II, DNK girazama, tako i na topoizomerazi IV. Kada je riječ o Gram-pozitivnim mikroorganizmima, mehanizmi efluksa iz ćelije nemaju gotovo nikakvog uticaja na djelotvornost moksifloksacina.

Uočena je unakrsna rezistencija s drugim fluorokinolonima. Međutim, kako u nekih Gram-pozitivnih bakterija moksifloksacin podjednako djelotvorno inhibira i topoizomerazu II i topoizomerazu IV, takve bakterije mogu biti rezistentne na druge kinolone, a osjetljive na moksifloksacin.

#### Granične vrijednosti

Granične vrijednosti kliničkih MIK-ova i određivanja prema disku za moksifloksacin prema EUCAST-u ( *engl.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - EUCAST) (01.01.2011.):

Mikroorganizam	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> grupe 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-e koja je inače tipična za pojedinu vrstu mikroorganizma. Njima se treba rukovoditi samo u slučajevima kada za određenu vrstu mikroorganizma ne postoji granična vrijednost, a ne u slučajevima kada kriterije interpretacije rezultata tek treba odrediti.

#### Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije određenih vrsta mikroorganizama može varirati kako prema geografskim područjima, tako i vremenski. Stoga je, posebno pri liječenju teških infekcija, poželjno raspolagati

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**20.4.2022.**

podacima za određenu vrstu mikroorganizma koji se odnose na referentnu lokalnu zajednicu. Ukoliko se lokalna prevalencija rezistencije pokaže takvom da dobrobit lijeka, barem za neke vrste infekcija, postaje upitna, po potrebi treba zatražiti savjet stručnjaka.

<b>Vrste mikroorganizama koje se obično pokažu osjetljivim</b>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Gardenerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (osjetljiv na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B) Pripadnici skupine <i>Streptococcus milleri</i> * ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> i <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grupa A) Pripadnici skupine <i>Streptococcus viridans</i> ( <i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> )
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.*
<u>„Drugi“ mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Vrste u kojih može biti aktuelan problem stečene rezistencije</b>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv 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.*
<b>Mikroorganizmi kojima je rezistencija svojstvena</b>
<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. # Vrste koje proizvode beta-laktamazu proširenog spektra ( <i>engl.</i> Expanded Spectrum Beta-Lactamase - ESBL), obično su rezistentne na fluorokinolone. + U jednoj ili više zemalja, stope učestalosti rezistencije iznose > 50%.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija i bioraspoloživost

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

Farmakokinetika je linearna, nakon primjene jednokratne doze od 50 do 800 mg, i tokom desetodnevne primjene doze do 600 mg, jedanput na dan. Maksimalna koncentracija dostiže se pola do četiri sata nakon peroralne primjene doze od 400 mg, a iznosi 3,1 mg/l. Najviša koncentracija u plazmi kod dinamičke ravnoteže (400 mg, jedanput na dan) iznosi 3,2 mg/l, a najniža 0,6 mg/l. U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost unutar doznog intervala približno je 30% veća nego nakon prve doze.

### Distribucija

Moksifloksacin se po ekstravaskularnom prostoru brzo raspoređuje. Nakon primjene doze od 400 mg opaža se AUC od 35 mgh/l. Volumen distribucije kod dinamičke ravnoteže ( $V_{ss}$ ) je približno 2 l/kg. U ispitivanjima *in vitro* i *ex vivo*, dokazano je da se bez obzira na koncentraciju lijeka, za proteine plazme veže približno 40-42% aktivne supstance. Moksifloksacin se uglavnom veže za serumske albumine.

Nakon peroralne primjene jednokratne doze moksifloksacina od 400 mg, utvrđene su sljedeće vršne koncentracije (geometrijski prosjek):

Tkivo	Koncentracija	Omjer tkivo : plazma
Plazma	3,1 mg/l	-
Pljuvačka	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Tečnost u upaljenom mjehuriću na koži	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Bronhijalna sluznica	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Alveolni makrofagi	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Epitelna tečnost	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 tečnost	1,0 <sup>2</sup> mg/l	0,8 - 1,4 <sup>2,3</sup>
Ženski genitalni sistem	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 koja nije vezana

<sup>3</sup> od 3 do 36 sati nakon doze

<sup>4</sup> na završetku infuzije

### Biotransformacija

Moksifloksacin podliježe biotransformaciji u drugoj fazi, a izlučuje se sa urinom i žuči/stolicom i to kao nepromijenjeni lijek, kao i u obliku sumpornoga spoja (M1) i glukuronida (M2). M1 i M2 jedinici su važni metaboliti u ljudi, a oba su mikrobiološki neaktivna.

U kliničkim ispitivanjima prve faze i u ispitivanjima *in vitro* nisu primijećene metaboličke farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima koji se biotransformiraju u reakcijama prve faze pomoću enzima citohroma P-450. Rezultati ne upućuju na oksidacijsko metaboliziranje lijeka.

### Eliminacija

Prosječni terminalni poluživot izlučivanja moksifloksacina iz plazme iznosi približno 12 sati. Nakon primjene doze od 400 mg prosječni prividni ukupni klirens iz tijela iznosi od 179 do 246 ml/min. Bubrežni klirens približno je 24 - 53 ml/min, što ukazuje na djelomičnu tubularnu reapsorpciju lijeka u bubrezima.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**20.4.2022.**

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

Kod istovremene primjene moksifloksacina i ranitidina ili probenecida bubrežni klirens prvobitne aktivne supstance se nije promijenio.

#### *Starija populacija i pacijenti niske tjelesne težine*

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

#### *Oštećenje bubrega*

Farmakokinetika moksifloksacina u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega (uključujući klirens kreatinina  $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) znatno se ne razlikuje. Sa slabljenjem bubrežne funkcije, koncentracije metabolita M2 (glukoronid) povisuju se do 2,5 puta (s klirensom kreatinina  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### *Oštećenje jetre*

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

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

Efekti na hematopoetski sistem (blago smanjenje broja eritrocita i trombocita), primijećeni su u štakora i majmuna. Kao kod drugih kinolona primijećena je hepatotoksičnost (povećanje vrijednosti jetrenih enzima i vakuolna degeneracija) u štakora, majmuna i pasa. U majmuna je uočeno toksično djelovanje na centralni nervni sistem (konvulzije). Ti efekti su primijećeni tek nakon liječenja visokim dozama moksifloksacina ili nakon njegove dugotrajnije primjene.

U ispitivanjima *in vitro* na bakterijama i na ćelijama sisavaca utvrđeno je da moksifloksacin, kao i drugi kinoloni, djeluje genotoksično. Budući da se ti efekti mogu objasniti interakcijom s bakterijskom girazom i kod viših koncentracija interakcijom s topoizomerazom II u ćelijama sisavaca, možemo pretpostaviti koliki je prag koncentracije za genotoksičnost. U ispitivanjima *in vivo* genotoksičnost, uprkos primjeni vrlo visokih doza moksifloksacina, nije ustanovljena. Tako se u ljudi pri primjeni terapijskih doza može osigurati zadovoljavajuća granica sigurnosti. U inicijacijsko-promocijskom ispitivanju u štakora nije utvrđeno karcinogeno djelovanje moksifloksacina.

Mnogo je kinolona fotoreaktivno i mogu prouzrokovati fototoksičnost, fotomutagenost i fotokarcinogenost. Međutim, opsežnim programom *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, dokazano je da moksifloksacin nema fototoksična i fotogenotoksična svojstva. Drugi su kinoloni u jednakim uvjetima uzrokovali efekte.

Pri visokim koncentracijama moksifloksacin inhibira brzu komponentu zakašnjelog rektifikacijskog dotoka kalija u srce i tako može potaknuti produženje QT intervala. U toksikološkim ispitivanjima u pasa u kojih su primijenjene peroralne doze  $\geq 90 \text{ mg/kg}$  vrijednost koncentracija u plazmi iznosila je  $\geq 16 \text{ mg/l}$ , što je uzrokovalo produženje QT intervala, ali ne i aritmije. Tek nakon vrlo velike kumulativne intravenske doze, 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 nakon intravenske primjene) primijećena je pojava reverzibilnih, ventrikularnih aritmija bez smrtnog ishoda.

Poznato je da kinoloni uzrokuju ozljede zglobne hrskavice nosivih zglobova nerazvijene životinjske mladunčadi. Najmanja peroralna doza moksifloksacina koja je u mladim pasa (štenad) djelovala toksično na zglobove bila je četiri puta veća od najveće preporučene terapijske doze od 400 mg izražene u mg/kg



(uz pretpostavku da je tjelesna masa 50 kg); koncentracije u plazmi bile su od dva do tri puta više od plazmatskih koncentracija nakon primjene maksimalnih terapijskih doza.

U toksikološkim ispitivanjima na štakorima i majmunima koji su moksifloksacin dobivali do šest mjeseci okulotoksični se rizik nije javio. U pasa koji su dobivali visoke peroralne doze ( $\geq 60$  mg/kg), zbog čega su koncentracije u plazmi iznosile  $\geq 20$  mg/l, promijenio se elektroretinogram. U rijetkim slučajevima javila se atrofija mrežnice.

U ispitivanjima uticaja moksifloksacina na reprodukciju u štakora, kunića i majmuna utvrđeno je da lijek prolazi kroz posteljicu. U ispitivanjima na štakorima (p.o. i i.v.) i majmunima (p.o.) nisu utvrđene teratogenost ili smetnje plodnosti nakon primjene moksifloksacina. Primijećeno je da se u fetusa kunića donekle povećala pojava malformacija pršljenova i rebara, ali samo kod primjene doze od 20 mg/kg i.v., kod koje se pojavila teška maternalna toksičnost. Kad je terapijska koncentracija u plazmi bila jednaka kao u ljudi, u majmuna i kunića povećala se incidencija abortusa. Nakon primjene doze 63 puta veće od najvećih preporučenih (u mg/kg), s koncentracijama u plazmi koje su se kretale u opsegu terapijskih doza za ljude, u štakora je primijećena smanjena težina fetusa, više se mladunčadi okotilo mrtvo, gestacija je trajala nešto duže i povećala se spontana aktivnost neke mladunčadi (mužjaka i ženki).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Spisak pomoćnih supstanci

*Tabletno jezgro:*

- Mikrokristalna celuloza
- Manitol
- Natrij skrobni glikolat
- Silicij dioksid anhidrovani
- Magnezij stearat

*Film obloga:*

- Opadry II pink
- Bijeli vosak

Sastav boje opadry II pink: hidroksipropilmetil celuloza, laktoza monohidratna, titan dioksid (E171), polietilen glikol, tiacin, željezo oksid crveni (E172), FD&C plavo #2 (E132) i željezo oksid crni (E172).

### 6.2. Inkompatibilnosti

Podaci o eventualnim inkompatibilnostima nisu poznati.

### 6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister pakovanje od PVC/PVDC/Al folije sa sadržajem 5 film tableta (1 blister u kutiji).

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

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**20.4.2022.**

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

#### **7. PROIZVOĐAČ**

Bosnalijek d.d., Sarajevo, Jukićeva 53, Bosna i Hercegovina

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

Bosnalijek d.d., Sarajevo, Jukićeva 53, Bosna i Hercegovina

#### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bosnalijek d.d., Sarajevo, Jukićeva 53, Bosna i Hercegovina

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Flamix, film tablete, 5 x 400 mg: 04-07.3-2-7345/19 od 06.03.2020.

#### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

April/travanj 2022. godine

**Odobreno  
ALMBIH  
20.4.2022.**