

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

Δ MOXI

film tableta

400 mg

moksifloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

MOXI 400 mg: 1 film tableta sadrži 400 mg moksifloksacina u obliku moksifloksacin hidrohlorida kao aktivnu supstancu.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

MOXI 400 mg filmom obložene tablete indikovane su za liječenje sljedećih bakterijskih infekcija kod pacijenata starijih od 18 godina koje su uzrokovane bakterijama osjetljivim na moksifloksacin (vidjeti poglavlja 4.4, 4.8 i 5.1).

Moksifloksacin treba primijeniti samo onda kada se upotreba antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za početno liječenje ovih infekcija smatra neprikladnom ili kad takvo liječenje nije bilo djelotvorno:

- akutni bakterijski sinuzitis (dijagnostikovano na odgovarajući način)
- akutna egzacerbacija hronične opstruktivne plućne bolesti uključujući bronhitisa (dijagnostikovano na odgovarajući način)

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

- pneumonije iz opšte populacije, osim teških oblika
- blage do umjereno teške zdjelične upalne bolesti (npr. infekcije gornjeg genitalnog trakta kod žena, uključujući salpingitis i endometritis), bez pridruženog tubo-ovarijskog ili zdjeličnog apscesa.

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

MOXI 400 mg filmom obložene tablete mogu se također primjenjivati u nastavku liječenja pacijenata koji su pokazali poboljšanje za vrijeme početnog liječenja intravenski moksifloksacinom kod sljedećih indikacija:

- pneumonija iz opšte populacije
- komplikovane infekcije kože i njenih struktura.

MOXI 400 mg filmom obložene tablete ne smiju se primjenjivati za početno liječenje bilo kojeg oblika infekcija kože i njenih struktura niti teških oblika pneumonije iz opšte populacije. Treba se pridržavati službenih smjernica o pravilnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje za odrasle

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

Poremećaji bubrežne/jetrene funkcije

Kod pacijenata s blago do teško poremećenom bubrežnom funkcijom ili pacijenata na hroničnoj dijalizi (hemodijalizi i kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi), dozu ne treba prilagođavati (za više detalja vidjeti poglavlje 5.2).

Podaci u vezi doziranja lijeka, prikupljeni kod pacijenata s poremećenom jetrenom funkcijom, nisu dovoljni (vidjeti poglavlje 4.3).

Druge posebne grupe pacijenata

Kod starijih pacijenata i pacijenata niske tjelesne težine dozu lijeka nije potrebno prilagođavati.

Pedijatrijska populacija

Kod djece i adolescenata u fazi rasta i razvoja (<18 godina), kontraindikovana je primjena moksifloksacina. Efikasnost i sigurnost moksifloksacina kod djece i adolescenata nije utvrđena (vidjeti poglavlje 4.3).

Način primjene

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

Trajanje liječenja

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

- akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa 5-10 dana
- pneumonija iz opšte populacije 10 dana
- akutni bakterijski sinusitis 7 dana
- blaga do umjereno teška zdjelična upalna bolest 14 dana.

MOXI 400 mg filmom obložene tablete ispitivane su u kliničkim ispitivanjima u kojima je liječenje trajalo do najviše 14 dana.

Sekvencijalno (oralna primjena nakon intravenske primjene) liječenje

U kliničkim ispitivanjima sa sekvencijalnim liječenjem, većina pacijenata prešla je sa intravenske primjene na oralno liječenje unutar 4 dana (pneumonija iz opšte populacije) ili 6 dana (komplikovane infekcije kože i njenih struktura). Preporučeno ukupno trajanje intravenskog i oralnog liječenja je 7-14 dana za liječenje pneumonije iz opšte populacije i 7-21 dan za liječenje komplikovanih infekcija kože i njenih struktura.

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

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na moksifloksacin, druge hinolone ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.
- trudnoća i dojenje (vidjeti poglavlje 4.6.)
- pacijenti mlađi od 18 godina
- pacijenti koji u anamnezi imaju bolest/poremećaj tetiva povezanu s liječenjem hinolonima.

I u pretkliničkim ispitivanjima, i u ispitivanjima provedenim kod ljudi, tokom liječenja moksifloksacinom primijećene su promjene elektrofiziologije srca, u obliku produženog QT intervala. Iz sigurnosnih razloga, primjena moksifloksacina je stoga kontraindikovana kod pacijenata sa:

- urođenim ili dijagnostikovanim stečenim produženjem QT-intervalu
- poremećajima elektrolitske ravnoteže, posebno nekorigovanom hipokalijemijom

- klinički značajnom bradikardijom
- klinički značajnim zatajenjem srca i smanjenom istisnom (ejekcijskom) frakcijom lijeve komore
- prethodnom anamnezom simptomske aritmije.

Moksifloksacin se ne smije upotrebljavati istovremeno s drugim lijekovima koji produžuju QT interval (vidjeti također poglavlje 4.5).

Zbog ograničenih kliničkih podataka, primjena moksifloksacina kontraindikovana je i kod pacijenata s poremećenom jetrenom funkcijom (Child Pugh C), te pacijenata čije vrijednosti transaminaza više od 5 puta premašuju gornju granicu normale.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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 primjene moksifloksacina potrebno je ocijeniti u skladu sa informacijama koje se nalaze u poglavlju o upozorenjima i mjerama opreza, posebno u slučaju infekcija niskog stepena težine.

Produženje QTc intervala i moguća povezana klinička stanja

Kod nekih bolesnika moksifloksacin produžuje QTc interval na elektrokardiogramu. Analiza elektrokardiograma učinjenih u okviru programa kliničkih ispitivanja, pokazala je produženje QTc intervala tokom liječenja moksifloksacinom od 6 ± 26 ms, odnosno 1,4% od osnovne vrijednosti. Obzirom da kod žena postoji tendencija dužeg osnovnog QTc intervala u usporedbi s muškarcima, one mogu biti osjetljivije na lijekove koji utiču na produženje QTc intervala. Stariji bolesnici također mogu biti osjetljiviji na djelovanje lijekova na QT interval.

Kod pacijenata koji uzimaju moksifloksacin treba oprezno davati lijekove koji mogu smanjiti vrijednost kalija u organizmu (vidjeti također poglavlja 4.3 i 4.5).

Kod pacijenata koji imaju predisponirajuće stanje za razvoj aritmija (posebno žene i stariji pacijenti) kao što su akutna ishemijska miokarda ili produženje QT intervala, treba oprezno davati moksifloksacin, jer to može povećati rizik ventrikularnih aritmija (uključujući tu i „torsade de pointes“) i srčani zastoj (vidjeti također poglavlje 4.3.). Produženje QT intervala može se povećati s povećanjem koncentracije lijeka. Stoga se preporučena doza ne smije prekoračiti.

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

Preosjetljivost/alergijske reakcije

Prema izvještajima, nakon prve primjene flurohinolona, uključujući moksifloksacin, mogu se javiti reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije. Čak i nakon prve primjene lijeka, anafilaktičke reakcije mogu uznapredovati do šoka opasnog po život. U takvim slučajevima liječenje moksifloksacinom treba obustaviti, te započeti odgovarajuće liječenje (npr. anti-šok terapiju).

Teški poremećaji jetre

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

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

Teške bulozne kožne reakcije

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 ili AGEF, u tog se bolesnika više nikad ne smije ponovno primijeniti moksifloksacin.

Pacijenti sa predispozicijom za konvulzije

Poznato je da hinoloni mogu potaknuti konvulzije. Pacijenti sa poremećajima centralnog nervnog sistema ili pacijenti koji imaju druge faktore rizika koji mogu uzrokovati konvulzije ili sniziti prag za njihovu pojavu, moraju ih oprezno upotrebljavati. U slučaju konvulzija, liječenje moksifloksacinom treba prekinuti, te poduzeti odgovarajuće mjere.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sisteme, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali hinolone i fluorohinolone 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 ljekaru koji im je propisao lijek.

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi osjetne ili osjetnomotoričke polineuropatije koji se očituju parestezijom, hipoestezijom, disestezijom, ili slabošću, kod pacijenata koji su dobivali hinolone, uključujući moksifloksacin. Pacijente koji se liječe moksifloksacinom treba savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog ljekara ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, bockanje, trnci ili slabost (vidjeti poglavlje 4.8).

Psihijatrijske reakcije

Psihijatrijske reakcije mogu se pojaviti već nakon prvog uzimanja hinolona, uključujući moksifloksacin. U vrlo rijetkim slučajevima, depresija ili psihotične reakcije dovele su do suicidalnih misli i samo-ozljeđujućeg ponašanja kao što je pokušaj samoubistva (vidjeti poglavlje 4.8.). U slučaju kada pacijent razvije ovakve reakcije, treba prestati sa primjenom moksifloksacina i poduzeti odgovarajuće mjere. Potreban je oprez u slučaju primjene moksifloksacina kod psihotičnih bolesnika ili kod bolesnika sa psihijatrijskom bolesti u anamnezi.

Proljev povezan s primjenom antibiotika uključujući kolitis

Tokom primjene antibiotika širokog spektra, uključujući moksifloksacin, zabilježene su pojave proljeva povezanog s primjenom antibiotika (AAD=Antibiotic Associated Diarrhoea) i kolitisa povezanog s primjenom antibiotika (AAC=Antibiotic Associated Colitis) uključujući pseudomembranozni kolitis i proljev povezan s *Clostridium difficile* koji mogu varirati u težini od blagih proljeva do po život opasnih kolitisa. Zato je važno uzeti u obzir tu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se pojavi teški proljev za vrijeme upotrebe moksifloksacina ili nakon nje. Ako postoji sumnja na AAD ili AAC ili je dijagnoza potvrđena, liječenje antibioticima uključujući moksifloksacin treba prekinuti i odmah poduzeti odgovarajuće terapijske mjere. Štoviše, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere za suzbijanje infekcije kako bi se smanjio rizik prenosa. Lijekovi koji sprječavaju peristaltiku kontraindikovani su kod pacijenata koji razvijaju teški proljev.

Pacijenti sa mijastenijom gravis

Moksifloksacin treba uzimati s oprezom kod pacijenata koji boluju od mijastenije gravis jer može doći do pogoršanja simptoma.

Upala tetive, ruptura tetive

Tokom liječenja hinolonima, uključujući moksifloksacin, mogu se pojaviti upala i ruptura tetive (posebno Ahilove tetive), ponekad bilateralno, čak unutar 48 sati od početka liječenja, te su zabilježene do nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja. Rizik pojave tendinitisa i rupture tetive povećan je kod starijih pacijenata pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata s presađenim solidnim organima i osoba koje se istovremeno liječe kortikosteroidima. Pri prvom znaku bola ili upale, pacijenti moraju prekinuti liječenje moksifloksacinom, odmarati oboljeli(e) ud(ove), te se moraju odmah posavjetovati sa svojim ljekarom kako bi započeli s odgovarajućim liječenjem (npr. imobilizacija)

zahvaćene tetive (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.8). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

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

Prema tome, fluorohinoloni se mogu koristiti samo nakon pažljive procjene rizika i koristi i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa bolesti aneurizme ili s urođenom bolesti srčanih zalistaka prisutnoj u porodičnoj istoriji, ili kod pacijenata sa dijagnozom već postojeće aneurizme aorte i / ili disekcije aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u prisustvu drugih faktora rizika ili predisponirajućih stanja:

- za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. Marfan-ov sindrom ili Ehlers-Danlos-ov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetov-a 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 slučaju iznenadnog bola u trbuhu, grudima ili leđima, pacijentima treba savjetovati da se odmah obrate ljekaru u službi hitne pomoći.

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

Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega

Ukoliko u organizam ne mogu kontinuirano unositi primjerene količine tekućine, stariji pacijenti oboljeli od bubrežnih bolesti moraju moksifloksacin uzimati oprezno, jer dehidracija može povećati rizik od zatajenja bubrega.

Poremećaji vida

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

Disglikemija

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

Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Utvrđeno je da hinoloni kod pacijenata uzrokuju fotosenzitivne reakcije. Međutim, ispitivanja su pokazala da je kod moksifloksacina rizik od nastanka fotosenzitivnih reakcija manji. Uprkos tome, pacijente treba savjetovati da tokom liječenja moksifloksacinom izbjegavaju izlaganje UV-zračenju i produženo izlaganje i/ili izlaganje jakoj sunčevoj svjetlosti (vidjeti dio 4.8).

Pacijenti sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

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

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

Pacijenti sa zdjeličnom upalnom bolesti

Liječenje MOXI 400 mg filmom obloženim tabletama nije indikovano kod pacijentica sa komplikovanom zdjeličnom upalnom bolesti (npr. povezanih s tubo-ovarijskim ili zdjeličnim apscesom), za koje se smatra da je potrebno intravensko liječenje.

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

Pacijenti sa posebnim komplikovanim infekcijama kože i njenih struktura

Nije utvrđena klinička efikasnost intravenski primjenjenog moksifloksacina u liječenju teških inficiranih opekline, fascitisa i inficiranog stopala dijabetičara u kojih se razvio osteomijelitis.

Interferencija sa biološkim testovima

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

Pacijenti sa MRSA infekcijama

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

Pedijatrijska populacija

Zbog neželjenih dejstava na hrskavicama kod mladunčadi životinja (vidjeti poglavlje 5.3.), primjena moksifloksacina kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina je kontraindikovana (vidjeti poglavlje 4.3).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije sa lijekovima

Kod istovremene primjene moksifloksacina i nekih lijekova koji mogu produžiti QTc interval ne može se isključiti aditivno djelovanje na produženje QT intervala. To može dovesti do povećanog rizika od nastanka ventrikularnih aritmija, uključujući „torsade de pointes“. Zbog toga je istovremena primjena moksifloksacina i sljedećih lijekova kontraindikovana (vidjeti također poglavlje 4.3.):

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

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

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

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

Nakon ponovljenog doziranja moksifloksacinom zdravim dobrovoljcima, maksimalne koncentracije digoksina (C_{max}) povisile su se za približno 30%, a površina ispod krivulje (AUC), odnosno najmanje vrijednosti, nisu se promijenile. Kod istovremene primjene s digoksinom oprez nije potreban.

U ispitivanjima u kojima su učestvovali dobrovoljci dijabetičari koji su istovremeno oralno dobivali 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 izazvale promjene farmakodinamičkih parametara (vrijednosti glukoze u krvi, inzulin). Stoga, između moksifloksacina i glibenklamida nisu utvrđene klinički značajne interakcije.

Promjene vrijednosti INR

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

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

Ti rezultati potvrđeni su u ispitivanjima in vitro s humanim enzimima citohroma P-450. S obzirom na takve rezultate, metaboličke interakcije s enzimima citohroma P-450 malo su vjerovatne.

Interakcije s hranom

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

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Sigurnost primjene moksifloksacina tokom trudnoće kod žena nije ispitana. Ispitivanjima kod životinja pokazala su da moksifloksacin ima reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3). Potencijalni rizik za čovjeka nije poznat. Zbog eksperimentalnog rizika oštećenja hrskavice mladih životinja usljed primjene fluorohinolona i reverzibilnog oštećenja zglobova opisanih kod djece koja su primala fluorohinolone, moksifloksacin se ne smije uzimati tokom trudnoće (vidjeti poglavlje 4.3.).

Dojenje

Ne postoje podaci o djelovanju moksifloksacina kod žena koje doje. Neklinički podaci upućuju da se male količine moksifloksacina izlučuju u mlijeko. Usljed nedostatka podataka kod ljudi i usljed eksperimentalnog rizika oštećenja hrskavice mladih životinja zbog primjene fluorohinolona, dojenje je kontraindikovano tokom liječenja moksifloksacinom (vidjeti poglavlje 4.3.).

Plodnost

Ispitivanja kod životinja ne upućuju na smanjenje plodnosti (vidjeti poglavlje 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

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

Ispitivanja djelovanja moksifloksacina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama nisu provedena. No, usljed reakcija centralnog nervnog sistema (npr. omaglica; akutni, prolazni gubitak vida, vidjeti poglavlje 4.8.) ili akutni i kratkotrajni gubitak svijesti (sinkopa, vidjeti poglavlje 4.8.), fluorohinoloni, uključujući moksifloksacin, mogu smanjiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Bolesnicima treba preporučiti da prije početka upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, procijene kakva je njihova reakcija na moksifloksacin.

4.8. Neželjena djelovanja

Neželjena djelovanja, zabilježena u kliničkim ispitivanjima sa 400 mg moksifloksacina (primijenjenog oralno ili u sekvencijalnom režimu), razvrstana su po učestalosti i navedena niže u tekstu:

Osim mučnine i proljeva, sva druga neželjena dejstva javljala su se s učestalošću manjom od 3%. Unutar pojedine grupe prema učestalosti, neželjena dejstva su navedena po stepenu ozbiljnosti. Učestalost se definiše kao:

- često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
- manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
- rijetko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
- vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$
- nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Klasa organskog sistema (MedDRA)	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Superinfekcije uzrokovane otpornim bakterijama ili gljivicama, npr. oralna i vaginalna kandidijaza				
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija, Leukopenija(e), Neutropenija, Trombocitopenija, Trombocitemija, Eozinofilija u krvi, Produženo protrombinsko vrijeme/povećane vrijednosti INR		Povišena vrijednost protrombina/ snižene vrijednosti INR, Agranulocitoza Pancitopenija	
Poremećaji imunog sistema		Alergijska reakcija (vidjeti poglavlje 4.4).	Anafilaksija, u vrlo rijetkim slučajevima uključujući i po život opasan šok (vidjeti poglavlje 4.4.), Alergijski edem/angioedem (uključujući edem grkljana, koji potencijalno može ugroziti		
Endokrini poremećaji				Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)	

Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperlipidemija	Hiperglikemija, Hiperuricemija	Hipoglikemija Hipoglikemijska koma	
Psijatrijski poremećaji*		Reakcije tjeskobe, Psihomotorna hiperaktivnost/ agitiranost	Emocionalna labilnost, Depresija (koja u vrlo rijetkim slučajevima može kulminirati samoozljeđujućim ponašanjem, kao što su suicidalne ideje/misli, ili pokušaji samoubojstva, vidjeti poglavlje 4.4.) Halucinacije	Depersonalizacija, Psihoteička reakcija (koja može kulminirati samoozljeđujućim ponašanjem, kao što su suicidalne ideje/misli, ili pokušaji samoubojstva, vidjeti poglavlje 4.4.),	

Poremećaji nervnog sistema*	Glavobolja, Omaglica	Parestezija/Disestezija, Poremećaj čula okusa (uključujući u vrlo rijetkim slučajevima i ageuziju, odnosno potpuni gubitak čula okusa), Smetenost i dezorijentisanost, Poremećaj spavanja (pretežno nesanica), Tremor, Vrtoglavica, Somnolencija	Hipoestezija, Poremećaj njuha (uključujući anosmiju, tj. potpuni gubitak njuha), Patološki snovi, Poremećaj koordinacije (uključujući poremećaj ravnoteže, posebno zbog omaglice ili vrtoglavice), Konvulzije, uključujući konvulzije „grand mal“ tipa (vidjeti poglavlje 4.4.), Poremećaj pažnje, Poremećaji govora, Gubitak Pamćenja (amnezija), Periferna neuropatija i polineuropatija	Hiperestezija	
Poremećaji oka*		Poremećaji vida, Uključujući dvoslike i zamućenje vida (posebno tokom reakcija od strane CNS-a, vidjeti poglavlje 4.4.)	Fotofobia	Prolazni gubitak vida (posebno tokom reakcija od strane CNS-a, vidjeti poglavlje 4.4. i 4.7.) Uveitis i bilateralna akutna	

Poremećaji uha i labirinta*			Tinitus, Oštećenje sluha uključujući gluhoću (uglavnom reverzibilnu)		
Srčani poremećaji**	Produženje QT intervala kod pacijenata s hipokalijemijom (vidjeti poglavlje 4.3. i 4.4.)	Produženje QT intervala (vidjeti poglavlje 4.4.), Palpitacije, Tahikardija, Fibrilacija atrija, Angina pectoris	Ventrikularne tahiaritmije, Sinkopa (akutni i kratkotrajni gubitak svijesti)	Nespecifična aritmija „torsade de pointes“ (vidjeti poglavlje 4.4.), Zastoj srca vidjeti	
Vaskularni poremećaji**		Vazodilatacija	Hipertenzija, Hipotenzija	Vaskulitis	
Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i srednjeg		Dispneja (uključujući astmatična stanja)			
Poremećaji probavnog sistema	Mučnina, Povraćanje, Bolovi u gastrointestinalnom traktu, Adominalni bolovi, Proljevi	Smanjeni apetit i unos hrane, Zatvor, Dispepsija, Flatulencija, Gastritis, Povišene vrijednosti amilaze	Otežano gutanje (disfagija), Stomatitis, Kolitis povezan s Primjenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis, u vrlo rijetkim slučajevima povezan sa po život opasnim komplikacijama, vidjeti poglavlje		
Hepatobilijarni poremećaji	Povišene vrijednosti transaminaza	Poremećaj funkcije jetre (uključujući povišene vrijednosti LDH), Povišene vrijednosti bilirubina, Povišene vrijednosti gamaglutamiltransferaze, Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	Žutica, Hepatitis (pretežno holestatski)	Fulminantni hepatitis koji može dovesti do po život opasnog zatajenja jetre (uključujući smrtno slučajevima)	

Poremećaji kože potkožnog tkiva		Svrbež, Osip, Urtikarija, Suha koža		Bulozne kožne reakcije kao Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasne po život, vidjeti poglavlje 4.4)	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4), fiksna erupcija izazvana lijekom, fotosenzitivne reakcije (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji koštano-mišićnog sistema i potkožnog tkiva*		Artralgija, Mijalgija	Tendinitis (vidjeti poglavlje 4.4.), Mišićni grčevi, Trzanje mišića, Mišićna slabost	Ruptura tetive (vidjeti poglavlje 4.4.), Artritis, Rigidnost mišića, Pogoršanje simptoma	Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		Dehidracija	Poremećaj funkcije bubrega (uključujući porast vrijednosti BUN i kreatinina), Zatajenje bubrega (vidjeti poglavlje 4.4.)		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene*		Opšta slabost (pretežno astenija ili umor), Bolna stanja (uključujući bol u leđima, prsištu, zdjelici i udovima), Znojenje	Edem		

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

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

Bilo je izvještaja o sljedećim vrlo rijetkim neželjenim dejstvima prijavljenim nakon liječenja drugim fluorohinolonom, koja bi se također mogla pojaviti tokom liječenja moksifloksacinom: povišen intrakranijalni pritisak (uključujući pseudotumor mozga), hipernatrijemija, hiperkalcijemija, hemolitička anemija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

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

4.9. Predoziranje

Kod nenamjernog predoziranja ne preporučuju se nikakve posebne protumjere. U slučaju predoziranja, treba provesti simptomatsko liječenje. Treba napraviti EKG s obzirom na mogućnost produženja QT intervala. Istovremena primjena aktivnog ugljena i oralne 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 sprečava prekomjerno povećanje sistemske izloženosti moksifloksacinu u slučaju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, Hinolonski antibakterijski lijekovi; fluorohinoloni, moksifloksacin.

ATC oznaka: J01MA14.

Mehanizam dejstva

Dokazano je da moksifloksacin in vitro djeluje na širok spektar gram-pozitivnih i gram-negativnih patogenih mikroorganizama.

Baktericidno djelovanje moksifloksacina posljedica je kočenja obje topoizomeraze tip II (DNK giraze i topoizomeraze IV) potrebnih za umnažanje, prepisivanje i popravak bakterijske DNK. Kako se čini, njegovoj pojačanoj aktivnosti i manjem broju rezistentnih mutanata Gram-pozitivnih bakterija, značajno doprinosi C8-metoksi skupina, u usporedbi s C8-H skupinom. Prisutnost velikog bicikloaminskog supstituenta na poziciji C-7, smanjuje aktivno isticanje, povezano s genima nor A, odnosno pmr A, koji su uočeni kod nekih Gram-pozitivnih bakterija.

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

Djelovanje na crijevnu floru ljudi

Kod dobrovoljaca su nakon oralne 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 otpornosti na lijek

Mehanizmi razvijanja otpornosti na lijek, koji inaktiviraju peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide i tetracikline, ne utiču na antibakterijsko djelovanje moksifloksacina.

Drugi mehanizmi razvijanja otpornosti, kakav su barijere koje onemogućuju prodor lijeka (mehanizam svojstven *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizmi isticanja (efluksa) iz stanice, također mogu uticati na osjetljivost na moksifloksacin.

In vitro otpornost na moksifloksacin stiće se postupnim procesom mutacije ciljnih mjesta, kako na topoizomerazama II, DNK girazama, tako i na topoizomerazi IV. Moksifloksacin je loš supstrat za aktivne mehanizme efluksa kada je riječ o Gram-pozitivnim mikroorganizmima.

Uočena je unakrsna rezistencija sa drugim fluorohinolonima. No, kako kod nekih Gram-pozitivnih bakterija moksifloksacin podjednako djelotvorno koči i topoizomerazu II i topoizomerazu IV, takve bakterije mogu biti otporne na druge hinolone, a osjetljive na moksifloksacin.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti kliničkih MIK-ova i određivanja prema disku za moksifloksacin prema EUCAST-u (01.01.2014.):

Organizam	Osjetljiv	Otporan
Staphylococcus spp.	≤ 0.5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l ≤ 22 mm
Streptococcus grupe A, B, C, G	≤ 0.5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	≥ 0,5 mg/l ≤ 25 mm
M. catarrhalis	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 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 farmakodinamičkih/farmakokinetičkih 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

Prevalenca stečene otpornosti određenih vrsta mikroorganizama može varirati kako po zemljopisnim područjima, tako i vremenski. Stoga je, posebno pri liječenju teških infekcija, poželjno raspolagati podacima za određenu vrstu mikroorganizma koji se odnose na referentnu lokalnu zajednicu. Ukoliko se lokalna prevalencija otpornosti referentnih mikroorganizama pokaže takvom da korist lijeka, barem za neke vrste infekcija, postaje upitna, po potrebi treba zatražiti savjet stručnjaka.

Vrste mikroorganizama koje se obično pokažu osjetljivim
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> Gardenerella vaginalis Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin) Streptococcus agalactiae (grupa B) Pripadnici skupine Streptococcus milleri* (S. anginosus, S. constellatus i S. intermedius) Streptococcus pneumoniae* Streptococcus pyogenes* (grupa A) Pripadnici skupine Streptococcus viridans (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> Acinetobacter baumannii Haemophilus influenzae* Haemophilus parainfluenzae*
Legionella pneumophila Moraxella (Branhamella) catarrhalis*

<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> Fusobacterium spp. Prevotella spp
<u>"Drugi" mikroorganizmi</u> Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* Chlamydia trachomatis* Coxiella burnetii Mycoplasma genitalium Mycoplasma hominis Mycoplasma pneumoniae*
Vrste kod kojih može biti aktuelan problem stečene otpornosti
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> Enterococcus faecalis* Enterococcus faecium* Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)+
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> Enterobacter cloacae* Escherichia coli*# Klebsiella pneumoniae*# Klebsiella oxytoca Neisseria gonorrhoeae** Proteus mirabilis*
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> Bacteroides fragilis* Peptostreptococcus spp.*
Mikroorganizmi kojima je otpornost svojstvena
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> Pseudomonas aeruginosa
* Klinička ispitivanja u odobrenim indikacijama pokazala su da je djelotvornost lijeka na osjetljive sojeve zadovoljavajuća. # Vrste koje proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (ESBL; od engleskog expanded spectrum beta-lactamase) obično su otporne na fluorohinolone. + U jednoj ili više zemalja, stope učestalosti otpornosti iznose > 50%.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija i bioraspoloživost

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

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

Distribucija

Moksifloksacin se po ekstravaskularnom prostoru brzo raspoređuje. Nakon primjene doze od 400 mg opaža se AUC od 35 mgh/l. Volumen raspodjele kod dinamičke ravnoteže (Vss) približno je 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% lijeka. Moksifloksacin se uglavnom veže za serumske albumine.

Nakon primjene jednokratne doze moksifloksacina od 400 mg kroz usta utvrđene su ove maksimalne koncentracije (geometrijski prosjek):

Tkivo	Koncentracija	Omjer tkivo:plazma
plazma	3,1 mg/l	-
sline	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
alveolni makrofagi	56,7 mg/kg	18,6-70,0
epitelna tekućina	20,7 mg/l	5-7
maksilarni sinus	7,5 mg/kg	2,0
etmoidni sinus	8,2 mg/kg	2,1
nosni polipi	9,1 mg/kg	2,6
intersticijska tekućina	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
ženski genitalni sistem*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* intravenska primjena jednokratne doze od 400 mg

¹ 10 sati nakon primjene

² nevezana koncentracija

³ od 3 do 36 sati nakon doze

⁴ na završetku infuzije

Biotransformacija

Moksifloksacin podliježe biotransformaciji u II. fazi, a izlučuje se s mokraćom i žuči/stolicom, i to kao nepromijenjeni lijek, kao i u obliku sumpornog spoja (M1) i glukuronida (M2). M1 i M2 jedini su važni metaboliti kod ljudi, a oba su mikrobiološki neaktivna.

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

Eliminacija

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

Nakon primjene doze od 400 mg mokraćom (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% lijeka.

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

Starija populacija i pacijenti niske tjelesne težine

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

Oštećena funkcija bubrega

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

Oštećena funkcija 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 sa izloženošću maksimalnim koncentracijama M1 u plazmi, a izloženost nepromijenjenom lijeku bila je podjednaka izloženosti kod zdravih dobrovoljaca. Nema dovoljno iskustava o kliničkoj primjeni moksifloksacina kod pacijenata s oslabljenom jetrenom funkcijom.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Djelovanja na hematopoetski sistem (blago smanjenje broja eritrocita i trombocita) primijećeni su kod štakora i majmuna. Kao kod drugih hinolona primijećena je hepatotoksičnost (povećanje vrijednosti jetrenih enzima i vakuolna degeneracija) kod štakora, majmuna i pasa. Kod majmuna je uočeno toksično djelovanje na CNS (konvulzije). Ti su učinci primijećeni tek nakon liječenja velikim dozama moksifloksacina ili nakon njegove dugotrajnije primjene.

U ispitivanjima in vitro na bakterijama i na stanicama sisavaca utvrđeno je da moksifloksacin, kao i drugi hinoloni, djeluje genotoksično. Budući da se ti učinci mogu objasniti interakcijom s bakterijskom girazom i -kod viših koncentracija- interakcijom s topoizomerazom II u stanicama sisavaca, možemo pretpostaviti koliki je prag koncentracije za genotoksičnost. U ispitivanjima in vivo genotoksičnost, usprkos primjeni vrlo velikih doza moksifloksacina, nije ustanovljena. Tako se kod ljudi pri primjeni terapijskih doza može osigurati zadovoljavajuća granica sigurnosti. Stoga, pri terapijskoj dozi u čovjeka možemo pretpostaviti dovoljnu marginu sigurnosti. U inicijacijsko-promocijskom ispitivanju kod štakora nije utvrđeno karcinogeno djelovanje moksifloksacina.

Mnogo je hinolona 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 hinoloni u jednakim uslovima uzrokovali djelovanja.

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

Poznato je da hinoloni uzrokuju ozljede zglobove hrskavice nosivih zglobova nerazvijene životinjske mladunčadi. Najmanja oralna doza moksifloksacina koja je kod pasje mladunčadi 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 upotrebe maksimalnih terapijskih doza.

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

U ispitivanjima uticaja moksifloksacina na reprodukciju kod 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 kod fetusa kunića donekle povećala pojava malformacija kralješaka 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 kod ljudi, kod majmuna i kunića povećala se incidenca 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, kod štakora je primijećena smanjena težina fetusa, više se mladunčadi okotilo mrtvo, trudnoća je trajala nešto duže i povećala se spontana aktivnost neke mladunčadi (mužjaka i ženki).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

- laktoza monohidrat
- mikrokristalna celuloza
- kroskarmeloza natrij
- povidon
- magnezij stearat

Film: Opadry II pink (polivinil alkohol, polietilen glikol, titanium dioksid, talk, ponceau 4R lake), prečišćena voda.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok trajanja

Rok upotrebe 3 godine od datuma proizvodnje.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

MOXI čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija sa 5 film tableta, (ujednačene, okrugle, roze film tablete) od 400 mg moksifloksacina u PVC/PVDC/Al blister pakovanju.

Kartonska kutija sa 7 film tableta, (ujednačene, okrugle, roze film tablete) od 400 mg moksifloksacina u PVC/PVDC/Al blister pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet:

Δ MOXI, film tableta, 5 x 400 mg: 04-07.3-2-4391/21 od 11.05.2022.

Δ MOXI, film tableta, 7 x 400 mg: 04-07.3-2-4390/21 od 11.05.2022.

9. Datum posljednje revizije teksta

03.03.2025.godine