SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Elfonis®, 400 mg, film tablete
INN: moksifloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 400 mg moksifloksacina (u obliku moksifloksacin-hidrohlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Ružičaste, duguljaste, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zbog rizika od produženih, onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek (videti odeljke 4.4 i 4.8) ovaj lek treba propisivati samo u slučaju kada drugi antibiotici koji se uglavnom preporučuju za infekciju nisu dali odgovarajući efekat. Ova preporuka se odnosi na sve indikacije pomenute u nastavku teksta. Slučajevi u kojima se smatra da drugi antibiotici nisu odgovarajući su:

- Postoji rezistencija na druge antibiotike prve linije preporučene za postojeću infekciju;
- Drugi antibiotici prve linije su kontraindikovani kod pojedinačnog pacijenta;
- Drugi antibiotici prve linije su izazvali neželjene reakcije koje su zahtevale prekid terapije;
- Drugi antibiotici prve linije nisu bili efikasni.

Lek Elfonis, film tablete indikovan je za lečenje pacijenata starijih od 18 godina sa sledećim infekcijama uzrokovanim osetljivim bakterijama (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1):

- Akutni bakterijski sinuzitis (adekvatno dijagnostikovan)
- Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća, uključujući bronhitis
- Vanbolnička pneumonija, izuzev teških oblika
- Blaga do umerena inflamatorna bolest male karlice (npr. infekcije gornjeg dela genitalnog trakta kod žena, uključujući salpingitis i endometritis) bez udruženog tuboovarijalnog ili pelvičnog apscesa.

Upotreba leka Elfonis, film tablete se ne preporučuje kao monoterapija blage do umerene inflamatorne bolesti male karlice, već treba da se daje u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporinom) zbog porasta rezistencije *Neisseria gonorrhoeae* na moksifloksacin, izuzev u situacijama kada se može isključiti postojanje moksifloksacin-rezistentne *Neisseria gonorrhoeae* (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Kod pacijenata kod kojih je postignuto poboljšanje nakon inicijalne intravenske primene moksifloksacina, terapija može da se završi film tabletama moksifloksacina, u sledećim indikacijama:
- Vanbolnička pneumonija
- Komplikovane infekcije kože i struktura kože.

Lek Elfonis, film tablete ne treba koristiti za inicijalno lečenje infekcija kože i kožnih struktura bilo koje vrste ili teških oblika vanbolničke pneumonije.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o adekvatnoj primeni antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje kod odraslih
Preporučena doza je jedna film tableta od 400 mg, jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre
Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim do ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije ili kod pacijenata na hroničnoj dijalizi, tj. hemodijalizi i kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (za detaljnije informacije videti odeljak 5.2).
Nema dovoljno podataka za pacijente sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.3).

Druge posebne grupe pacijenata
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih i kod pacijenata sa malom telesnom masom.

Pedijatrijska populacija
Moksifloksacin je kontraindikovan kod dece i adolescenata (< 18 godina). Efikasnost i bezbednost primene moksifloksacina kod dece i adolescenata nije utvrđena (videti odeljak 4.3).

Način primene
Film tablete treba progutati cele, sa dovoljnom količinom tečnosti, nezavisno od obroka.

Trajanje terapije
Trajanje terapije lekom Elfonis, film tablete treba da bude:
- Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća, uključujući bronhitis 5 - 10 dana
- Vanbolnička pneumonija 10 dana
- Akutni bakterijski sinuzitis 7 dana
- Blaga do umerena inflamatorna bolest male karlice 14 dana

Moksifloksacin, film tablete su, u kliničkim ispitivanjima, primenjivane do 14 dana.

Sekvencijalna terapija (oralna terapija nakon intravenske)
U kliničkim studijama sa sekvencijalnom terapijom većina pacijenata je sa intravenske terapije prevedena na oralnu u roku od 4 dana (kod vanbolničke pneumonije) ili 6 dana (kod komplikovanih infekcija kože i struktura kože). Preporučeno ukupno trajanje intravenske i oralne terapije je 7 - 14 dana za vanbolničku pneumoniju i 7 - 21 dan za komplikovane infekcije kože i struktura kože.

Preporučenu dozu (400 mg jednom dnevno) i trajanje terapije za odgovarajuću indikaciju ne treba prekoračiti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na moksifloksacin, druge hinolone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).
- Pacijenti mlađi od 18 godina.
- Pacijenti koji imaju oboljenje/oštećenje tetiva vezano za terapiju hinolonima u istoriji bolesti.

I u pretkliničkim i u kliničkim ispitivanjima, primećene su promene u elektrofiziologiji srca nakon izlaganja moksifloksacinu, u vidu produženja QT intervala. Zbog toga, iz bezbednosnih razloga, moksifloksacin je kontraindikovan kod pacijenata sa:
- kongenitalnim ili dokumentovanim stečenim produženjem QT intervala
- poremećajima elektrolita, posebno kod nekorigovane hipokalijemije

- klinički značajnom bradikardijom
- klinički značajnom insuficijencijom srca sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore
- simptomatskim aritmijama u istoriji bolesti.

Moksifloksacin se ne sme koristiti istovremeno sa drugim lekovima koji produžavaju QT interval (videti takođe odeljak 4.5).

Zbog ograničenih kliničkih podataka, moksifloksacin je takođe kontraindikovan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (*Child Pugh* C) i kod pacijenata sa povećanim vrednostima transaminaza za više od 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu moksifloksacina treba izbegavati kod pacijenata koji su prethodno imali ozbiljne neželjene reakcije kada su primali lekove koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (videti odeljak 4.8). Lečenje tih pacijenata moksifloksacinom se sme započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti i nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika (videti takođe odeljak 4.3).

Korist od terapije moksifloksacinom, posebno kod infekcija koje nisu teške, treba proceniti u zavisnosti od podataka navedenih u odeljku upozorenja i mere opreza.

Produžene, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije na lek

Prijavljeni su slučajevi produženih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek koje su pogađale različite, nekada višestruke organske sisteme (uključujući koštano-mišićne, nervne, psihijatrijske i čula) kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone nezavisno od uzrasta i prethodno prisutnih faktora rizika. Ne postoje farmakološke mere koje bi bile efikasne u tretmanu simptoma dugotrajnih ili onesposobljavajućih neželjenih reakcija povezanih sa primenom fluorohinolona. Primenu moksifloksacina treba prekinuti odmah pri prvoj pojavi znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije a pacijente treba posavetovati da se obrate svom lekaru za savet jer takvi simptomi moraju da budu ispitani na odgovarajući način kako bi se izbeglo dalje izlaganje leku, što bi potencijalno moglo da dovede do pogoršanja neželjenih reakcija.

Produženje QTc intervala i klinička stanja koja su povezana sa potencijalnim produženjem QTc intervala
Kod nekih pacijenata moksifloksacin uzrokuje produženje QTc intervala na elektrokardiogramu (EKG). Na osnovu analize EKG zapisa u sklopu kliničkih ispitivanja, QTc produženje izazvano moksifloksacinom bilo je 6 ± 26 ms, odnosno 1,4% u odnosu na početne vrednosti. Obzirom da su žene podložnije dužim bazalnim vrednostima QTc intervala u poređenju sa muškarcima, one mogu biti osetljivije na lekove koji produžavaju QTc interval. Stariji pacijenti takođe mogu biti osetljiviji na promene QT intervala izazvane lekovima.

Kod pacijenata na terapiji moksifloksacinom treba oprezno davati lekove koji smanjuju koncentracije kalijuma u krvi (videti takođe odeljke 4.3 i 4.5).

Moksifloksacin treba oprezno koristiti kod pacijenata (posebno žena i starijih pacijenata) sa predispozicijom ka aritmijama, kao što je akutna ishemija miokarda ili produženje QT intervala, jer to može da dovede do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsade de pointes*) i srčanog zastoja (videti takođe odeljak 4.3). Stepen produženja QT intervala raste sa povećanjem koncentracija leka. Zbog toga, preporučena doza ne sme biti prekoračena.
Ako se u toku lečenja moksifloksacinom javi srčana aritmija, treba prekinuti terapiju i uraditi EKG.

Preosetljivost/alergijske reakcije
Prijavljena je pojava preosetljivosti i alergijskih reakcija nakon prve primene fluorohinolona, uključujući i moksifloksacin. Anafilaktičke reakcije mogu da se razviju do stadijuma šoka koji ugrožava život, čak i nakon prve primene leka. U slučajevima kliničkih manifestacija teških reakcija preosetljivosti, terapiju moksifloksacinom treba prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju (npr. antišok terapiju).

Teški poremećaji jetre
Prijavljeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može da izazove insuficijenciju jetre (uključujući i smrtne slučajeve) u toku primene moksifloksacina (videti odeljak 4.8). Ukoliko se jave znaci i simptomi fulminantne bolesti jetre, kao što je npr. brzo napredujuća astenija praćena žuticom, tamnim urinom, sklonošću ka krvarenju ili hepatičkom encefalopatijom, pacijente treba savetovati da se, pre nego što nastave terapiju, obrate svom lekaru.
Ukoliko se jave znaci poremećaja funkcije jetre treba uraditi testove funkcije jetre/ispitivanja.

Teške kožne neželjene reakcije
Teške kožne neželjene reakcije (SCARs) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, takođe poznato kao *Lyell*-ov sindrom), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili fatalne, zabeležene su tokom primene moksifloksacina (videti odeljak 4.8). Prilikom propisivanja leka, pacijente treba upozoriti na znake i simptome teških kožnih reakcija i pažljivo ih pratiti. Ukoliko se pojave znaci ili simptomi koji ukazuju na ove reakcije, primenu moksifloksacina treba odmah obustaviti i razmotriti odgovarajuće lečenje. Ako se kod pacijenta pojave teške reakcije kao što su SJS, TEN, AGEP ili DRESS tokom primene moksifloksacina, lečenje ovim lekom ne treba nikada više započinjati kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa predispozicijom za konvulzije
Poznato je da hinoloni mogu da podstaknu pojavu konvulzija. Ove lekove treba oprezno koristiti kod pacijenata sa poremećajima CNS-a ili u prisustvu drugih faktora rizika koji mogu da stvore predispoziciju za pojavu konvulzija ili da snize prag za nastanak konvulzija. U slučaju pojave konvulzija, terapiju moksifloksacinom treba prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

Periferna neuropatija
Prijavljeni su slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, dizesteziju ili slabost kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone. Pacijente koji se leče moksifloksacinom, treba savetovati da pre nastavka lečenja obaveste svog lekara ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, osećaj žarenja, trnjenja, utrnulost ili slabost kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (videti odeljak 4.8).

Psihijatrijske reakcije
Psihijatrijske reakcije mogu da se jave već nakon prve primene hinolona, uključujući moksifloksacin. U veoma retkim slučajevima, depresija ili psihotične reakcije mogu da progrediraju do suicidalnih misli i samopovređivanja, kao što su pokušaji samoubistva (videti odeljak 4.8). Ukoliko se jave ove reakcije, primenu moksifloksacina treba prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju. Moksifloksacin treba oprezno koristiti kod psihotičnih pacijenata ili kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima u istoriji bolesti.

Dijareja povezana sa primenom antibiotika, uključujući kolitis
Slučajevi dijareje i kolitisa povezani sa primenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis i dijareju izazvanu sa *Clostridium difficile*, prijavljeni su kod primene antibiotika širokog spektra dejstva, uključujući i moksifloksacin, i kreću se u rasponu od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Zbog toga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se razvije ozbiljna dijareja tokom ili nakon primene moksifloksacina. Ukoliko se posumnja ili se potvrdi postojanje dijareje ili kolitisa povezanih sa upotrebom antibiotika, potrebno je prekinuti terapiju antibioticima, uključujući i moksifloksacin, i odmah sprovesti adekvatne terapijske mere. Osim toga, potrebno je sprovesti adekvatne mere kontrole infekcije u cilju smanjenja rizika od transmisije. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku su kontraindikovani kod pacijenata sa ozbiljnom dijarejom.

Pacijenti sa miastenijom gravis
Moksifloksacin treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa miastenijom gravis, jer može doći do pogoršanja simptoma.

Tendinitis i ruptura tetiva

Tendinitis i ruptura tetive (naročito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon 48 sati od početka lečenja hinolonima i fluorohinolonima, a njihov je nastanak prijavljen čak i do nekoliko meseci nakon prestanka lečenja (videti odeljke 4.3 i 4.8). Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata sa transplantiranim solidnim organima i onih koji se istovremeno leče kortikosteroidima. Stoga, istovremenu primenu kortikosteroida treba izbegavati.
Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, zapaljenja) treba prekinuti lečenje moksifloksacinom i razmotriti drugu mogućnost lečenja. Zahvaćen(e) ekstremitet(e) treba lečiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znaci tendinopatije, ne treba koristiti kortikosteroide.

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/poremećaj srčane valvule
U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte nakon uzimanja fluorohinolona, posebno kod populacije starijih, kao i od aortne ili mitralne regurgitacije. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad sa komplikacijom u vidu rupture (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom) i slučajevi regurgitacije/poremećaja bilo kog od srčanih zalistaka prijavljeni su kod pacijenata na terapiji fluorohinolonima (videti odeljak 4.8).
Stoga se fluorohinoloni smeju koristiti samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatskom bolešću u porodičnoj istoriji bolesti ili kongenitalnim bolestima srčanih zalistaka, kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte ili oboljenje srčanih zalistaka ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja predstavljaju predispoziciju za:

- aneurizmu i disekciju aorte i regurgitaciju/poremećaj srčanih zalistaka (npr. poremećaj vezivnog tkiva kao što je Marfanov sindrom ili *Ehlers-Danlos*-ov sindrom, *Turner*-ov sindrom, *Behçet*-ova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno

- aneurizmu i disekciju aorte (npr. vaskularni poremećaji kao što su *Takayasu* arteritis ili arteritis džinovskih ćelija, postavljena dijagnoza ateroskleroze ili *Sjögren*-ov sindrom) ili dodatno

- regurgitaciju/poremećaj srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njene rupture takođe može biti povećan kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji kortikosteroidima.

Pacijentima treba savetovati da se u slučaju iznenadnog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa, odmah obrate lekaru u hitnoj medicinskoj službi.

Pacijentima treba savetovati da hitno potraže medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, novonastalih srčanih palpitacija ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Moksifloksacin treba oprezno koristiti kod starijih pacijenata sa bubrežnim poremećajima, kod kojih je unos tečnosti neadekvatan, jer dehidratacija može povećati rizik od bubrežne insuficijencije.

Poremećaji vida
Ako dođe do poremećaja vida ili se ispolji neki drugi poremećaj na očima, treba odmah konsultovati oftalmologa (videti odeljke 4.7 i 4.8).

Disglikemija
Kao kod svih fluorohinolona, promene koncentracije glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju su bile prijavljene (videti odeljak 4.8), najčešće kod starijih pacijenata obolelih od dijabetesa koji su na istovremenoj terapiji oralnim antidijabeticima (npr. derivati sulfoniluree) ili insulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod pacijenata obolelih od dijabetesa, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija glukoze u krvi.

Prevencija fotosenzitivnih reakcija

Pokazano je da hinoloni izazivaju fotosenzitivne reakcije kod pacijenata. Međutim, u kliničkim studijama je pokazano da je kod primene moksifloksacina, rizik od pojave fotosenzitivnih reakcija manji. Bez obzira na to, pacijente treba savetovati da u toku lečenja moksifloksacinom izbegavaju izlaganje UV-zracima i dugotrajnoj i/ili jakoj sunčevoj svetlosti (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
Pacijenti koji u porodičnoj ili ličnoj istoriji bolesti imaju deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze skloni su hemolitičkim reakcijama u toku primene hinolona. Zbog toga, moksifloksacin treba oprezno koristiti kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa inflamatornom bolešću male karlice
Lečenje moksifloksacin film tabletama od 400 mg se ne preporučuje kod pacijentkinja sa komplikovanom inflamatornom bolešću male karlice (npr. sa pridruženim tuboovarijalnim ili pelvičnim apscesom). U ovom slučaju je neophodna intravenska terapija.

Inflamatorna bolest male karlice može biti izazvana sa *Neisseria gonorrhoeae* koja je rezistentna na fluorohinolone. U ovim slučajevima, empirijski moksifloksacin treba primeniti zajedno sa drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporinom), osim u situacijama kada se može isključiti postojanje moksifloksacin-rezistentne *Neisseria gonorrhoeae*. Ukoliko nakon tri dana lečenja ne dođe do kliničkog poboljšanja, treba ponovo razmotriti terapiju.

Pacijenti sa posebnim komplikovanim infekcijama kože i potkožnog tkiva
Klinička efikasnost intravenske primene moksifloksacina u lečenju teških infekcija kod opekotina, fascitisa i infekcija dijabetesnog stopala sa osteomijelitisom nije utvrđena.

Interferencija sa biološkim testovima
Terapija moksifloksacinom može da interferira sa rezultatima testa kulture za *Mycobacterium* spp., i usled supresije rasta mikobakterija, može uzrokovati lažno negativne rezultate u uzorcima uzetim od pacijenata koji trenutno primaju moksifloksacin.

Pacijenti sa MRSA infekcijama
Moksifloksacin se ne preporučuje za lečenje pacijenata sa infekcijom uzrokovanom meticilin rezistentnim *Staphylococcus aureus* (MRSA). U slučaju suspektne ili potvrđene MRSA infekcije treba započeti lečenje odgovarajućim antibiotikom (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija
Zbog neželjenih dejstava moksifloksacina na hrskavicu mladih životinja (videti odeljak 5.3), moksifloksacin je kontraindikovan kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.3).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije sa lekovima

Aditivno dejstvo na produženje QT intervala između moksifloksacina i drugih lekova koji mogu da produže QTc interval se ne može isključiti. Ovo može dovesti do povećanog rizika od nastanka ventrikularnih aritmija, uključujući *torsade de pointes*. Iz tog razloga je kontraindikovana istovremena upotreba moksifloksacina sa sledećim lekovima (videti takođe i odeljak 4.3):

- antiaritmici klase IA (npr. hinidin, hidrohinidin, dizopiramid)
- antiaritmici klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- antipsihotici (npr. fenotiazini, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- triciklični antidepresivi
- neki antimikrobni lekovi (sakvinavir, sparfloksacin, intravenski eritromicin, pentamidin, antimalarici posebno halofantrin)
- neki antihistaminici (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- ostali (cisaprid, intravenski vinkamin, bepridil, difemanil).

Moksifloksacin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju lekove koji mogu da smanje koncentracije kalijuma (npr. diuretici Henleove petlje i tiazidni diuretici, laksativi i klizme [velike doze], kortikosteroidi, amfotericin B) ili sa lekovima koji su udruženi sa pojavom klinički značajne bradikardije.

Potrebno je napraviti pauzu od oko 6 h između uzimanja lekova koji sadrže dvovalentne ili trovalentne katjone (npr. antacidi koji sadrže magnezijum ili aluminijum, tablete didanozina, sukralfat i lekovi koji sadrže gvožđe ili cink) i moksifloksacina.

Istovremena primena aktivnog uglja i oralne doze moksifloksacina od 400 mg dovodi do izrazito smanjene resorpcije i sistemske bioraspoloživosti leka za preko 80%. Zbog toga se ne preporučuje istovremena upotreba ova dva leka (osim u slučaju predoziranja, videti takođe odeljak 4.9).

Nakon primene ponovljenih doza kod zdravih dobrovoljaca, moksifloksacin je povećao C_{max} digoksina za oko 30% bez uticaja na površinu ispod krive (PIK) ili minimalnu koncentraciju pre primene naredne doze (tzv. *"trough level"*). Nisu potrebne posebne mere opreza kod istovremene primene sa digoksinom.

U studijama sprovedenim kod dobrovoljaca sa šećernom bolešću koji su istovremeno primali oralno moksifloksacin i glibenklamid, došlo je do smanjenja maksimalne koncentracije glibenklamida u krvi za oko 21%. Kombinacija glibenklamida i moksifloksacina bi mogla teoretski da dovede do blage i prolazne hiperglikemije. Međutim, primećene farmakokinetske promene glibenklamida nisu rezultovale promenom njegovih farmakodinamskih parametara (glikemija, insulinemija). Zbog toga, ne postoji klinički značajna interakcija između moksifloksacina i glibenklamida.

Promene vrednosti INR (engl. *international normalised ratio*)
U velikom broju slučajeva prijavljeno je povećanje aktivnosti oralnih antikoagulanasa kod pacijenata koji primaju antibiotike, naročito fluorohinolone, makrolide, tetracikline, kotrimoksazol i neke cefalosporine. Stanja infekcije i inflamacije, starost i opšte stanje pacijenta, predstavljaju faktore rizika. U ovim okolnostima teško je odrediti da li je infekcija ili lečenje antibiotikom dovelo do poremećaja INR. Kao mera opreza preporučuje se češće praćenje INR. Ako je neophodno, dozu oralnog antikoagulansa treba podesiti prema potrebi.

Kliničke studije su pokazale da ne postoje interakcije kod istovremene primene moksifloksacina sa: ranitidinom, probenecidom, oralnim kontraceptivima, suplementima kalcijuma, parenteralno primenjenim morfinom, teofilinom, ciklosporinom ili itrakonazolom.

In vitro studije sa humanim enzimima citohroma P450 potvrdile su ove podatke. Imajući u vidu ove rezultate, malo su verovatne metaboličke interakcije preko enzima citohroma P450.

Interakcije sa hranom
Moksifloksacin nema klinički značajne interakcije sa hranom, uključujući i mlečne proizvode.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Bezbednost primene moksifloksacina kod trudnica nije ispitivana. Studije na životinjama su pokazale postojanje reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.
Zbog eksperimentalno pokazanog rizika da fluorohinoloni izazivaju oštećenja hrskavice zglobova koji nose težinu tela kod nezrelih životinja i reverzibilnih oštećenja zglobova kod dece koja su dobijala neke fluorohinolone, moksifloksacin se ne sme koristiti kod trudnica (videti odeljak 4.3).

Dojenje
Nema dostupnih podataka o primeni leka u toku laktacije ili kod dojilja. Pretklinički podaci ukazuju da se mala količina moksifloksacina izlučuje u mleko. U odsustvu podataka kod ljudi, a na osnovu eksperimentalnih podataka da fluorohinoloni oštećuju hrskavicu zglobova koji nose težinu tela kod nezrelih životinja, dojenje je kontraindikovano u toku terapije moksifloksacinom (videti odeljak 4.3).

Plodnost
Studije na životinjama nisu pokazale negativan uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja moksifloksacina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, fluorohinoloni, uključujući moksifloksacin, mogu da smanje sposobnost pacijenta da upravlja vozilima ili rukuje mašinama usled reakcija vezanih za CNS (npr. vrtoglavica; akutni, prolazni gubitak vida, videti odeljak 4.8) ili akutni i kratkotrajni gubitak svesti (sinkopa, videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da pre početka upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama procene kako reaguju na moksifloksacin.

4.8. Neželjena dejstva

U nastavku su navedene neželjene reakcije zasnovane na svim kliničkim studijama i postmarketinškim izveštajima sa moksifloksacinom u dozi od 400 mg (oralna ili sekvencijalna terapija), razvrstane prema učestalosti.

Osim mučnine i dijareje, učestalost svih uočenih neželjenih reakcija bila je manja od 3%.

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana u opadajućem nizu po ozbiljnosti. Učestalosti su definisane kao:
- česta (≥1/100 do <1/10)
- povremena (≥1/1000 do <1/100)
- retka (≥1/10000 do <1/1000)
- veoma retka (<1/10000)
- nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa (MedDRA)	**Česta**	**Povremena**	**Retka**	**Veoma retka**	**Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka**
Infekcije i infestacije	Superinfekcije rezistentnim bakterijama ili gljivicama (npr. oralna i vaginalna kandidijaza)				
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, trombocitemija, eozinofilija, produženo protrombinsko vreme/povećanje INR		Povećan nivo protrombina/ smanjenje INR Agranulocitoza pancitopenija	
Poremećaji imunskog sistema		Alergijska reakcija (videti odeljak 4.4)	Anafilaksa uključujući veoma retko šok opasan po život (videti odeljak 4.4)		

			Alergijski edem/ angioedem (uključ. edem larinksa potencijalno opasnog po život, videti odeljak 4.4)		
Endokrini poremećaji				Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Hiperlipidemija	Hiperglikemija Hiperurikemija	Hipoglikemija Hipoglikemijska koma	
Psihijatrijski poremećaji*		Anksioznost Psihomotorna hiperaktivnost /agitacija	Emotivna labilnost Depresija (u veoma retkim slučajevima može da progredira do ponašanja koje vodi samopovređivanju, kao što su suicidalne ideje/misli ili pokušaji suicida, videti odeljak 4.4) Halucinacije Delirijum	Depersonalizacija Psihotične reakcije (koje mogu da progrediraju do ponašanja koje vodi samopovređivanju, kao što su suicidalne ideje/misli ili pokušaji suicida, videti odeljak 4.4)	
Poremećaji nervnog sistema*	Glavobolja vrtoglavica	Parestezija i dizestezija Poremećaji ukusa (uključujući u veoma retkim slučajevima ageuziju) Konfuzija i dezorijentacija Poremećaj sna (pretežno nesanica) Tremor Vertigo Somnolencija	Hipoestezija Poremećaji mirisa (uključ. anosmiju) Noćne more Poremećaj koordinacije (uključ. poremećaj hoda zbog vrtoglavice ili vertiga) Konvulzije uključ. *grand mal* konvulzije (videti odeljak 4.4) Poremećaj pažnje Poremećaj govora Amnezija Periferna neuropatija i polineuropatija	Hiperestezija	

Poremećaji oka*		Poremećaj vida, uključ. diplopiju i zamućen vid (posebno zbog CNS reakcija, videti odeljak 4.4)	Fotofobija	Prolazni gubitak vida (posebno vezan za reakcije u CNS-u, videti odeljke 4.4 i 4.7) Uveitis i bilateralna akutna transiluminacija irisa (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji uha i labirinta*			Tinitus Oštećenje sluha, uključ. gubitak sluha (obično reverzibilan)		
Kardiološki poremećaji ***	Produženje QT intervala kod pacijenata sa hipokalijemijom (videti odeljke 4.3 i 4.4)	Produženje QT intervala (videti odeljak 4.4) Palpitacije Tahikardija Atrijalna fibrilacija *Angina pectoris*	Ventrikularne tahiaritmije Sinkopa (tj.akutni i kratkotrajni gubitak svesti)	Nespecifične aritmije *Torsade de pointes* (videti odeljak 4.4) Srčani zastoj (videti odeljak 4.4)	
Vaskularni poremećaji ***		Vazodilatacija	Hipertenzija Hipotenzija	Vaskulitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispnea (uključujući astmatična stanja)			
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Povraćanje Gastrointestinalni i abdominalni bolovi Dijareja	Smanjen apetit i unos hrane Konstipacija Dispepsija Flatulencija Gastritis Povećane vrednosti amilaze	Disfagija Stomatitis Kolitis povezan sa primenom antibiotika (uključ. pseudomembranozni kolitis, u veoma retkim slučajevima povezan sa komplikacijama koje mogu da ugroze život, videti odeljak 4.4)		
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje vrednosti transaminaza	Oštećenje funkcije jetre (uključujući povećane vrednosti LDH)	Žutica Hepatitis (uglavnom holestatski)	Fulminantni hepatitis koji potencijalno može da dovede do insuficijencije jetre opasne po život (uključujući	

		Povećane vrednosti bilirubina Povećane vrednosti gama glutamil-transferaze Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi		smrtne slučajeve, videti odeljak 4.4)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Osip Urtikarija Suvoća kože		Bulozne reakcije kože, kao što je *Stevens-Johnson*-ov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasna po život, videti odeljak 4.4)	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (videti odeljak 4.4), fiksna erupcija izazvana lekom, fotosenzitivne reakcije (videti odeljak 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		Artralgija Mijalgija	Tendinitis (videti odeljak 4.4) Ruptura tetive (videti odeljak 4.4) Grčevi u mišićima Trzanje mišića Mišićna slabost	Artritis Rigiditet mišića Pogoršanje simptoma miastenije gravis (videti odeljak 4.4)	Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Dehidratacija	Oštećenje bubrega (uključujući povećanje azotnih materija u krvi i kreatinina) Bubrežna insuficijencija (videti odeljak 4.4)		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*		Opšta slabost (uglavnom astenija ili zamor) Bolna stanja (uključ. bol u leđima, grudima, karlici i ekstremitetima) Preznojavanje	Edem		

*Vezano za primenu hinolona i fluorohinolona prijavljeni su slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilno ozbiljnih neželjenih reakcija koje zahvataju različite klase sistema organa i čula, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane sa parestezijom, depresija, zamor, poremećaj pamćenja i oštećenje sluha, vida, čula ukusa i mirisa), u nekim slučajevima nezavisno od prethodno prisutnih faktora rizika (videti odeljak 4.4). Kao deo ovih neželjenih reakcija može se pojaviti niz psihijatrijskih simptoma koji mogu uključivati ali nisu nužno ograničeni na poremećaje spavanja, anksioznost, panične napade, konfuziju ili depresiju. Ne postoje utvrđene farmakološke mere koje bi bile efikasne u tretmanu simptoma dugotrajnih ili onesposobljavajućih neželjenih reakcija povezanih sa primenom fluorohinolona. Učestalost ovih dugotrajnih, onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih neželjenih reakcija se ne može precizno proceniti na osnovu raspoloživih podataka ali incidenca prijavljivanja iz izveštaja o prijavi neželjenih reakcija ukazuje na to da je učestalost najmanje između 1/1000 i 1/10000 što pripada kategoriji retke učestalosti.

**Slučajevi aneurizme ili disekcije aorte, ponekad sa komplikacijom rupture aorte (uključujući i one sa smrtnim ishodom) i slučajevi regurgitacije/poremećaja bilo kog od srčanih zalistaka prijavljeni su kod pacijenata na terapiji fluorohinolonima (videti odeljak 4.4).

U toku primene drugih fluorohinolona prijavljena su sledeća veoma retka neželjena dejstva, koja se takođe mogu javiti tokom lečenja moksifloksacinom: povišene vrednosti intrakranijalnog pritiska (uključujući *pseudotumor cerebri*), hipernatremija, hiperkalcemija, hemolitička anemija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kod slučajnog predoziranja ne preporučuju se nikakve posebne mere. U slučaju predoziranja, treba započeti simptomatsko lečenje. Zbog mogućnosti produženja QT intervala treba pratiti EKG. Istovremena primena medicinskog uglja sa moksifloksacinom primenjenim oralno u dozi od 400 mg smanjuje sistemsku bioraspoloživost leka za više od 80%. Upotreba medicinskog uglja u ranoj fazi resorpcije može biti korisna za sprečavanje prekomernog povećanja sistemske koncentracije moksifloksacina u slučaju oralnog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; hinolonski antibakterijski lekovi; fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA14

Mehanizam dejstva

Moksifloksacin u *in vitro* uslovima deluje na širok spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih patogena. Baktericidno dejstvo moksifloksacina posledica je inhibicije obe topoizomeraze tip II (DNK giraze i topoizomeraze IV), koje su potrebne za replikaciju, transkripciju i reparaciju bakterijske DNK. Izgleda da C8-metoksi deo doprinosi poboljšanju aktivnosti i smanjuje selekciju rezistentnih mutanata Gram-pozitivnih bakterija u poređenju sa C8-H delom. Prisustvo velikog bicikloaminskog supstituenta na poziciji C-7 sprečava aktivni efluks koji je primećen kod nekih Gram-pozitivnih bakterija, povezan sa *nor*A ili *pmr*A genima.
Farmakodinamska ispitivanja pokazuju da moksifloksacin ima baktericidno dejstvo zavisno od koncentracije. Utvrđeno je da se minimalne baktericidne koncentracije (MBK) nalaze u istom opsegu kao i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK).

Uticaj na intestinalnu floru kod ljudi
Kod dobrovoljaca, nakon oralne primene moksifloksacina, uočene su sledeće promene u intestinalnoj flori: smanjenje broja *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. i *Klebsiella* spp. kao i smanjenje broja anaeroba *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. i *Peptostreptococcus* spp. Zabeleženo je povećanje broja *Bacteroides fragilis*. Ove promene su se normalizovale u toku dve nedelje.

Mehanizam rezistencije
Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju peniciline, cefalosporine, aminoglikozide, makrolide i tetracikline ne utiču na antibakterijsku aktivnost moksifloksacina. Drugi mehanizmi rezistencije, kao što su barijere koje onemogućavaju permeabilnost leka (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluks mehanizmi, mogu takođe da utiču na osetljivost mikroorganizama na moksifloksacin.

In vitro rezistencija na moksifloksacin stiče se postepenim procesom mutacije ciljnih mesta na obe topoizomeraze tip II (na DNK girazi i topoizomerazi IV). Moksifloksacin je slab supstrat za mehanizme aktivnog efluksa kod Gram-pozitivnih mikroorganizama.

Uočena je unakrsna rezistencija sa drugim fluorohinolonima. Međutim, pošto moksifloksacin podjednako delotvorno inhibiše topoizomerazu II i IV u nekim Gram-pozitivnim bakterijama, ove bakterije mogu biti rezistentne na druge hinolone, ali osetljive na moksifloksacin.

Granične vrednosti
Prema preporukama Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing,* EUCAST) granične vrednosti MIC i disk difuzione granične vrednosti za moksifloksacin su (01.01.2012.):

Organizam	**Osetljiv**	**Rezistentan**
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 vrednosti nezavisno od vrste bakterije*	≤0,5 mg/L	>1 mg/L
*Granične vrednosti nezavisno od vrste bakterije su određene uglavnom na osnovu farmakokinetičkih/farmakodinamskih podataka i ne zavise od distribucije MIK za specifične vrste. Treba ih koristiti samo za one vrste za koje ne postoje definisane granične vrednosti i ne treba ih koristiti za one vrste za koje predstoji određivanje kriterijuma za interpretaciju.		

Mikrobiološka osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije za određene bakterije može da varira geografski i da se menja u toku vremena, te su zbog toga poželjni lokalni podaci o rezistenciji, naročito kada se radi o lečenju teških infekcija. Ukoliko je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od lečenja nekih infekcija dovedena u pitanje, treba potražiti savet specijaliste.

Uobičajeno osetljive vrste
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus**(meticilin-osetljiv) *Streptococcus agalactiae* (Grupa B) *Streptococcus milleri* grupa* (*S. anginosus, S. constellatus* i *S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (Grupa A) *Streptococcus viridans* grupa *(S.viridans, S.mutans, S.mitis, S.sanguinis, S.salivarius, S.thermophilus)*
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae** *Haemophilus parainfluenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Anaerobni mikroorganizmi *Fusobacterium* spp. *Prevotella* spp.
„Drugi" mikroorganizmi *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Chlamydia trachomatis** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma genitalium* *Mycoplasma hominis* *Mycoplasma pneumoniae**
Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus* (meticilin-rezistentni) [+]
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli**[#] *Klebsiella pneumoniae**[#] *Klebsiella oxytoca* *Neisseria gonorrhoeae**[+] *Proteus mirabilis**
Anaerobni mikroorganizmi *Bacteroides fragilis** *Peptostreptococcus* spp. *
Prirodno rezistentni organizmi
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi *Pseudomonas aeruginosa*
* U kliničkim studijama je pokazana zadovoljavajuća aktivnost za osetljive sojeve u odobrenim indikacijama. [#] Vrste koje proizvode beta laktamazu širokog spektra (engl. *expanded spectrum beta-lactamase*, ESBL) pozitivni sojevi su često rezistentni na fluorohinolone [+] Učestalost rezistencije >50% u jednoj ili više zemalja

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i bioraspoloživost

Moksifloksacin se posle oralne primene brzo i gotovo potpuno resorbuje. Apsolutna bioraspoloživost je oko 91%.

Farmakokinetika je linearna u rasponu 50 - 800 mg posle primene jedne doze i do 600 mg/dan u toku 10 dana. Nakon oralne doze od 400 mg maksimalne koncentracije od 3,1 mg/L dostižu se za 0,5 - 4 h. Maksimalne i minimalne koncentracije u plazmi pre primene naredne doze u stanju ravnoteže (400 mg jednom dnevno) bile su 3,2, odnosno 0,6 mg/L. U stanju ravnoteže, izloženost leku (u okviru doznog intervala) je za oko 30% veća nego nakon prve doze.

Distribucija

Moksifloksacin se brzo distribuira u ekstravaskularni prostor; nakon doze od 400 mg PIK je 35 mg·h/L. Volumen distribucije u stanju ravnoteže (Vss) iznosi približno 2 L/kg. *In vitro* i *ex vivo* eksperimenti su pokazali da je vezivanje za proteine 40 - 42% bez obzira na koncentraciju leka. Moksifloksacin se uglavnom vezuje za albumine seruma.

Nakon oralne primene jedne doze moksifloksacina od 400 mg utvrđene su sledeće maksimalne koncentracije (geometrijska sredina):

Tkivo	**Koncentracija**	**Odnos tkivo:plazma**
Plazma	3,1 mg/L	-
Pljuvačka	3,6 mg/L	0,75 – 1,3
Tečnost u pliku	1,6[1] mg/L	1,7[1]
Bronhijalna mukoza	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Alveolarni makrofagi	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Tečnost koja oblaže epitel	20,7 mg/L	5 - 7
Maksilarni sinus	7,5 mg/kg	2,0
Etmoidalni sinus	8,2 mg/kg	2,1
Nazalni polipi	9,1 mg/kg	2,6
Intersticijalna tečnost	1,0[2] mg/L	0,8 – 1,4[2,3]
Ženski genitalni trakt*	10,2[4] mg/kg	1,72[4]
* intravenska primena jedne doze od 400 mg [1] 10 h nakon primene [2] koncentracija slobodne frakcije leka [3] od 3 h do 36 h nakon davanja [4] na kraju infuzije		

Biotransformacija

Moksifloksacin podleže II fazi biotransformacije i izlučuje se putem bubrega i žuči/fecesom kako u nepromenjenom obliku, tako i u obliku sulfo-jedinjenja (M1) i glukuronida (M2). M1 i M2 su jedini značajni metaboliti kod ljudi i oba su mikrobiološki neaktivna.

U kliničkim ispitivanjima faze I i u ispitivanjima u *in vitro* uslovima nisu primećene metaboličke farmakokinetske interakcije sa drugim lekovima koji podležu I fazi biotransformacije uz učešće enzima citohroma P-450. Nema dokaza za postojanje oksidativnog metabolizma.

Eliminacija

Prosečno terminalno poluvreme eliminacije moksifloksacina iz plazme je oko 12 h. Prosečni ukupni klirens nakon doze od 400 mg iznosi 179 - 246 mL/min. Renalni klirens je oko 24 - 53 mL/min, što ukazuje na delimičnu tubularnu reapsorpciju leka iz bubrega.

Nakon primene doze od 400 mg izlučuje se oko 96% aktivne supstance i to urinom (oko 19% u nepromenjenom obliku, oko 2,5% kao M1 i oko 14% kao M2 metabolit) i fecesom (oko 25% u nepromenjenom obliku, oko 36% kao M1 metabolit, dok M2 nije nađen).

Kod istovremene primene moksifloksacina i ranitidina ili probenecida renalni klirens moksifloksacina nije bio promenjen.

Starije osobe i pacijenti sa malom telesnom masom
Kod zdravih dobrovoljaca sa manjom telesnom masom (kao što su žene) i kod starijih ispitanika izmerene su veće koncentracije moksifloksacina u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega
Farmakokinetički parametri moksifloksacina nisu bili značajno različiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (uključujući klirens kreatinina > 20 mL/min/1,73m^2). Sa smanjenjem renalne funkcije koncentracije M2 metabolita (glukuronida) rastu do 2,5 puta (sa klirensom kreatinina < 30 mL/min/1,73m^2).

Oštećenje funkcije jetre
Na bazi do sada sprovedenih farmakokinetičkih ispitivanja kod pacijenata sa insuficijencijom jetre *(Child-Pugh A, B)* ne može se odrediti da li postoje bilo koje razlike u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Oštećena funkcija jetre bila je povezana sa većom koncentracijom M1 u plazmi, dok je nepromenjen lek bio slične koncentracije kao kod zdravih dobrovoljaca. Ne postoji dovoljno iskustva u kliničkoj primeni moksifloksacina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Uticaj na hematopoezni sistem (blago smanjenje broja eritrocita i trombocita) primećeni su kod pacova i majmuna. Kao i kod drugih hinolona, primećena je hepatotoksičnost (povećanje vrednosti enzima jetre i vakuolarna degeneracija) kod pacova, majmuna i pasa. Kod majmuna deluje toksično na centralni nervni sistem (konvulzije). Ovi efekti su primećeni samo nakon primene velikih doza moksifloksacina ili nakon njegove dugotrajne primene.

Moksifloksacin, kao i ostali hinoloni, ispoljava genotoksični efekat u *in vitro* testovima na bakterijama ili ćelijama sisara. Ovi genotoksični efekti mogu da se objasne interakcijom sa girazama bakterija, a u većim koncentracijama interakcijom sa topoizomerazom II u ćelijama sisara. Na osnovu ovih podataka može se predvideti prag koncentracije za genotoksičnost. U *in vivo* testovima nisu nađeni dokazi genotoksičnosti moksifloksacina, uprkos veoma velikim korišćenim dozama. Prema tome, kod ljudi se može obezbediti dovoljna granica bezbednosti prilikom primena terapijskih doza. Moksifloksacin nije ispoljio karcinogeno dejstvo u studijama inicijacije-promocije kod pacova.

Većina hinolona je fotoreaktivna i mogu da indukuju fototoksičnost, fotomutagenost i fotokarcinogenost. Za razliku od njih, u opsežnom programu *in vitro* i *in vivo* studija bilo je dokazano da moksifloksacin nema fototoksična i fotogenotoksična svojstva. Pod istim uslovima, drugi hinoloni su izazivali ova dejstva.

U velikim koncentracijama, moksifloksacin inhibira brzu komponentu kasne ispravljačke kalijumove struje srca i na taj način produžava QT interval. U toksikološkim studijama na psima kod kojih su bile primenjene oralne doze ≥ 90 mg/kg, koncentracije u plazmi bile su ≥ 16 mg/L, što je uzrokovalo produženje QT intervala, ali bez pojave aritmije. Samo nakon veoma velike kumulativne intravenske primene koja je preko 50 puta veća od doze kod ljudi (> 300 mg/kg), dolazi do porasta koncentracija u plazmi ≥ 200 mg/L (preko 40 puta veća od terapijske koncentracije) primećena je pojava reverzibilnih ventrikularnih aritmija, bez smrtnog ishoda.

Poznato je da hinoloni uzrokuju oštećenja zglobne hrskavice u velikim diartrodijalnim zglobovima kod nezrelih životinja. Najmanja oralna doza moksifloksacina koja je kod mladunčadi pasa delovala toksično na zglobove bila je četiri puta veća od najveće preporučene terapijske doze od 400 mg izražene u mg/kg (uz pretpostavku da je telesna masa 50 kg) sa koncentracijama u plazmi koje su bile dva do tri puta veće od koncentracija u plazmi nakon primene maksimalnih terapijskih doza.

U toksikološkim ispitivanjima na pacovima i majmunima (ponovljene doze tokom perioda do 6 meseci) nije primećen okulotoksični rizik. Kod pasa, velike oralne doze (≥ 60 mg/kg) su vodile do koncentracija u plazmi ≥ 20 mg/L, koje su uzrokovale promene u elektroretinogramu i u izolovanim slučajevima - atrofiju mrežnjače.

U reproduktivnim studijama kod pacova, kunića i majmuna utvrđeno je da moksifloksacin prolazi placentarnu barijeru. U studijama na pacovima (oralna i intravenska primena) i majmunima (oralna primena) nisu dokazani teratogenost ili oštećenje plodnosti nakon primene moksifloksacina. Primećeno je blago povećanje incidence

malformacija kičme i rebara kod fetusa kunića, ali samo kod primene doze (20 mg/kg i.v.) koja je izazivala tešku toksičnost kod majki. Incidenca abortusa je bila veća kod majmuna i kunića kod koncentracija koje su bile jednake terapijskim koncentracijama kod ljudi. Kod pacova je bilo primećeno smanjenje težine fetusa, porast prenatalnog gubitka ploda, blago produženje perioda skotnosti i porast spontane aktivnosti kod neke muške i ženske mladunčadi nakon primene doze koja je bila 63 puta veća od maksimalne preporučene doze (u mg/kg) za ljude, sa koncentracijama u plazmi koje su bile u opsegu terapijskih koncentracija kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
- Celuloza, mikrokristalna
- Povidon
- Kroskarmeloza-natrijum
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

Obloga tablete:
- Hipromeloza
- Propilenglikol
- Titan-dioksid
- Talk
- Gvožđe(III)-oksid, crveni

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister od PVC/PVDC/Al folije koji sadrži 5 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa 5 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb

Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00118-19-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.07.2014.
Datum poslednje obnove dozvole: 12.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2026.