

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Moloxin[®], 400 mg, film tablete
INN: moksifloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži moksifloksacin 400 mg, u obliku moksifloksacin-hidrohlorida.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Tamno ružičaste, bikonveksne film tablete oblika kapsule, dužine 15,9-16,6 mm i debljine 5,8-7,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Moloxin, film tablete indikovane su za lečenje pacijenata starijih od 18 godina sa sledećim infekcijama uzrokovanim osetljivim bakterijama (*videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1*).

U sledećim indikacijama, moksifloksacin se sme koristiti isključivo kada se upotreba antibiotika koji se uobičajeno preporučuju za terapiju ovih infekcija smatra neprikladnom:

- Akutni bakterijski sinuzitis;
- Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća uključujući bronhitis.

U sledećim indikacijama, moksifloksacin se sme koristiti isključivo kada se upotreba antibiotika koji se uobičajeno preporučuju za započinjanje terapije navedenih infekcija smatra neodgovarajućom jer ti antibiotici nisu bili efikasni:

- Vanbolnički stečena 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 Moloxin film tableta 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 bakterije *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:

- Vanbolnički stečena pneumonija;
- Komplikovane infekcije kože i potkožnog tkiva.

Lek Moloxin u obliku film tableta ne sme se koristiti za inicijalno lečenje infekcija kože i potkožnog tkiva bilo koje vrste ili teške vanbolnički stečene pneumonije.

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje kod odraslih

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

Oštećena funkcija 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 kontraindikovano 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 se gutaju cele, sa dovoljnom količinom tečnosti, nezavisno od obroka.

Trajanje terapije

Trajanje terapije Moloxin, film tabletama treba da bude:

- Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća uključujući bronhitis	5 - 10 dana
- Vanbolnički stečena 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 vanbolnički stečene pneumonije) ili 6 dana (kod komplikovanih infekcija kože i potkožnog tkiva). Preporučeno ukupno trajanje intravenske i oralne terapije je 7-14 dana za vanbolnički stečenu pneumoniju i 7-21 dan za komplikovane infekcije kože i potkožnog tkiva.

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na moksifloksacin, druge hinolone ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (*videti odeljak 6.1*);
- Trudnoća i dojenje (*videti odeljak 4.6*);
- Primena kod pacijenata mlađih od 18 godina;
- Pacijenti koji u anamnezi imaju oboljenje/poremećaj tetiva, koji je povezan sa terapijom hinolonima.

I u pretkliničkim i u kliničkim ispitivanjima, primećene su promene u elektrofiziologiji srca (produženje QT intervala) nakon izlaganja moksifloksacinu. Zbog toga, iz bezbednosnih razloga, moksifloksacin je kontraindikovano kod pacijenata sa:

- kongenitalnim ili dokumentovanim stečenim produženjem QT intervala;
- poremećajem elektrolita, posebno kod nekorigovane hipokalemije;
- klinički značajnom bradikardijom;
- klinički značajnom insuficijencijom srca sa smanjenom ejectionom frakcijom leve komore;
- simptomatskim aritmijama u anamnezi.

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 kontraindikovano kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre (*Child Pugh C*) i kod pacijenata sa transaminazama povišenim za više od 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotrebu moksifloksacina treba izbegavati kod pacijenata koji su u prošlosti imali teške neželjene reakcije kada su koristili lekove koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (*videti odeljak 4.8*). Lečenje ovih pacijenata moksifloksacinom treba započeti samo u odsustvu alternativnih mogućnosti lečenja i nakon pažljive procene odnosa korist/rizik (*videti i odeljak 4.3*).

Korist od terapije moksifloksacinom, posebno kod infekcija koje nisu ozbiljne, treba proceniti u zavisnosti od podataka navedenih u ovom poglavlju.

Produženje QTc intervala i kliničke situacije u kojima može doći do produženja QTc intervala

Kod nekih pacijenata moksifloksacin uzrokuje produženje QTc intervala na EKG-u. 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 QT interval. Stariji pacijenti takođe mogu biti osetljiviji na promene QT intervala izazvane lekovima.

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

Moksifloksacin treba oprezno koristiti kod pacijenata (posebno žena i starijih) sa predispozicijom za aritmije kao što je akutna ishemija miokarda ili produženje QT intervala, jer ovi pacijenti imaju veći rizik od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*) i srčanog zastoja (*videti takođe odeljak 4.3*). Stepenn produženja QT intervala raste sa porastom koncentracije leka u plazmi. Zbog toga, preporučena doza ne sme biti prekoračena.

Ako se u toku lečenja moksifloksacinom javi srčana aritmija, treba prekinuti lečenje i uraditi EKG.

Aneurizma i disekcija aorte

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte nakon uzimanja fluorohinolona, posebno kod populacije starijih.

Stoga se fluorohinoloni smeju primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatском bolešću u porodičnoj anamnezi, ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte, ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja predstavljaju predispoziciju za aneurizmu i disekciju aorte (npr. *Marfan-ov sindrom*, vaskularni oblik *Ehlers-Danlos-ovog sindroma*, *Takayasu-ov arteritis*, arteritis džinovskih ćelija arterija, *Behçet-ova bolest*, hipertenzija, poznata ateroskleroza).

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

Preosetljivost/alergijske reakcije

Zabeležena 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 slučaju kliničke manifestacije teške reakcije preosetljivosti, terapiju moksifloksacinom treba obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju (npr. antišok terapiju).

Teško oštećenje 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 hepatickom encefalopatijom, pacijente treba savetovati da se, pre nego što nastave terapiju, obrate lekaru.

Ukoliko se jave znaci oštećenja funkcije jetre treba uraditi testove funkcije jetre.

Teške kožne neželjene reakcije

Teške kožne neželjene reakcije (eng. *SCARs*) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu i (*TEN*: takođe poznato kao *Lyell-ov* sindrom), *Stevens-Johnson-ov* sindrom (eng. *SJS*) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (eng. *AGEP*), 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* ili *AGEP* 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. Zbog toga ove lekove treba oprezno koristiti kod bolesnika sa oštećenjima CNS, koji mogu da stvore predispoziciju za pojavu epileptičkih napada ili da snize prag za njihov nastanak. U slučaju pojave konvulzija, lečenje moksifloksacinom treba obustaviti i primeniti odgovarajuću terapiju.

Produžene, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne teške neželjene reakcije na lekove

Veoma retki slučajevi produženih (do nekoliko meseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih teških neželjenih reakcija na lek koje utiču na različite sisteme organa (mišićno-skeletni, nervni, psihijatrijski i čulni), ponekad i na veći broj njih, prijavljeni su kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone, nezavisno od starosti i već postojećih faktora rizika. Primenu moksifloksacina treba prekinuti nakon pojave prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije, a pacijente treba posavetovati da se konsultuju sa svojim lekarom.

Periferna neuropatija

Slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koji rezultuju parastezijom, hipoestezijom, dizestezijom ili slabošću prijavljeni su kod pacijenata koji su uzimali hinolone i fluorohinolone. Pacijente koji se leče moksifloksacinom treba savetovati da obaveste svog lekara pre nastavka terapije ako se kod njih jave simptomi neuropatije kao što su bol, osećaj žarenja, bockanje, utrnulost i/ili slabost, kako bi se sprečila pojava 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 ili pokušaja (videti odeljak 4.8). Ukoliko se jave ove reakcije, moksifloksacin treba obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju. Moksifloksacin treba oprezno koristiti kod psihotičnih pacijenata ili kod pacijenata sa psihičkim oboljenjem u anamnezi.

Dijareja povezana sa primenom antibiotika, uključujući kolitis

Slučajevi dijareje i kolitisa vezanih za primenu antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis i dijareju izazvanu bakterijom *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 vezanih za upotrebu 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 ali ne i isključivo se odnosi na Ahilovu tetivu), ponekad bilateralni, mogu se pojaviti već u prvih 48 sati terapije sa hinolonima i fluorohinolonima, a prijavljeno je da se javljaju čak i do nekoliko meseci nakon prekida terapije. Rizik od tendinitisa i rupture tetiva povećan je kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenjem bubrega, pacijenata sa transplantiranim čvrstim organima i kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu kortikosteroida.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolno oticanje, inflamacija), treba prekinuti lečenje moksifloksacinom i razmotriti alternativnu terapiju. Zahvaćeni ekstremitet/ekstremitete treba tretirati na odgovarajući način (npr. imobilizacija). Kortikosteroidi se ne smeju koristiti u slučaju pojave znakova tendinopatije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

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

Poremećaj vida

Ako dođe do poremećaja vida ili se ispolji neki drugi efekat na očima, trebalo bi odmah konsultovati oftalmologa (*videti odeljke 4.7 i 4.8*).

Poremećaji glikemije

Kao i kod svih hinolona, zabeleženi su poremećaji glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju, obično kod starijih dijabetičnih pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji oralnim hipoglikemijskim lekovima (npr. sulfonilurea) ili na insulinu. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetesom (*videti odeljak 4.8*).

Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Hinoloni mogu da izazovu fotosenzitivne reakcije. Međutim, u kliničkim ispitivanjima 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/jakoj sunčevoj svetlosti.

Pacijenti sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Pacijenti koji u porodičnoj ili ličnoj anamnezi 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 bolešću male karlice (npr. sa pridruženim tuboovarijalnim ili pelvičnim apscesom). U ovom slučaju je neophodna intravenska terapija.

Inflamatorna bolest male karlice može biti izazvana bakterijom *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 komplikovanim infekcijama kože i potkožnog tkiva

Klinička efikasnost intravenske primene moksifloksacina u lečenju teških infekcija opekotina, fascitisa i infekcija dijabetičkog stopala sa osteomijelitisom nije utvrđena.

Interferencija sa biološkim testovima

Terapija moksifloksacinom može, usled supresije rasta mikobakterija, dati lažno negativne rezultate za kulturu *Mycobacterium spp.*

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 negativnog delovanja moksifloksacina na hrskavicu mladih životinja (*videti odeljak 5.3*) moksifloksacin je kontraindikovano 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

Kod istovremene primene moksifloksacina i sledećih lekova ne može se isključiti aditivni efekat na produženje QT intervala. Ovo može dovesti do povećanog rizika od nastanka ventrikularnih aritmija, uključujući *torsades de pointes*. Iz tog razloga je kontraindikovana upotreba moksifloksacina sa sledećim lekovima (*videti takođe odeljak 4.3*):

- antiaritmici klase IA (npr. hinidin, hidrohlinidin, 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) i
- drugi (cisaprid, intravenski vinkamin, bepridil, difemanil).

Moksifloksacin treba pažljivo primenjivati kod pacijenata koji uzimaju lekove koji mogu da smanje koncentraciju kalijuma (npr. diuretici Henleove petlje i tiazidni diuretici, laksativi i klizme (u velikim dozama), kortikosteroidi, amfotericin B) ili sa lekovima koji su udruženi sa pojavom klinički značajne bradikardije.

Potrebno je napraviti pauzu od oko 6 sati 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 primena ova dva leka (osim u slučaju predoziranja, *videti takođe odeljak 4.9*).

Nakon višekratnog doziranja kod zdravih dobrovoljaca, moksifloksacin je povećao C_{max} digoksina za oko 30% bez uticaja na površinu ispod krive (PIK) ili bazalne vrednosti. Nisu potrebne posebne mere predostrožnosti kod istovremene primene moksifloksacina i digoksina.

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

Promene u INR

U velikom broju slučajeva opisano 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 (engl. *international normalised ratio*). Kao mera predostrožnosti preporučuje se češće praćenje INR. Ako je neophodno, dozu oralnog antikoagulansa treba podesiti prema potrebi.

Klinička ispitivanja su pokazala da ne postoje interakcije kod istovremene primene moksifloksacina sa: ranitidinom, probenecidom, oralnim kontraceptivima, suplementima kalcijuma, parenteralno primenjenim morfinom, teofilinom, ciklosporinom i itrakonazolom.

Ispitivanja u *in vitro* uslovima sa humanim enzimima citohroma P450 potvrdila su ove podatke. Imajući u vidu ove rezultate, malo su verovatne metaboličke interakcije preko enzima citohroma P450.

Interakcije sa hranom

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene moksifloksacina kod trudnica nije ispitivana. Ispitivanja na životinjama su pokazala postojanje reproduktivne toksičnosti (*videti odeljak 5.3*). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Zbog eksperimentalno pokazanog rizika da fluorohinoloni izazovu oštećenja hrskavice zglobova koji nose težinu tela kod nezrelih životinja i reverzibilnih oštećenja zglobova kod dece koja su dobijala neke hinolone, moksifloksacin se ne sme koristiti kod trudnica (*videti odeljak 4.3*).

Dojenje

Nema dostupnih podataka o primeni leka 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

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala negativan uticaj na plodnost (*videti odeljak 5.3*).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja moksifloksacina na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama. Međutim, fluorohinoloni, uključujući moksifloksacin, mogu da smanje sposobnost pacijenta da upravlja motornim vozilima ili rukuje mašinama usled efekata na CNS (npr. vrtoglavica, akutni, tranzitorni gubitak vida, *videti odeljak 4.8*) ili akutni i kratkotrajni gubitak svesti (sinkopa, *videti odeljak 4.8*). Pacijente treba savetovati da pre početka upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama procene kako reaguju na moksifloksacin.

4.8. Neželjena dejstva

U nastavku su data neželjena dejstva prijavljena u svim kliničkim ispitivanjima i dobijena iz postmarketinških izveštaja sa moksifloksacinom u dozi od 400 mg/dan (oralna ili sekvencijalna terapija), razvrstana prema učestalosti.

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

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena u opadajućem nizu po ozbiljnosti.

Učestalosti su definisane kao:

Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retka ($< 1/10000$).

MedDRA klasifikacija po sistemima	Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma retka ($< 1/10000$)	Nepoznata (ne može se proceniti na
--	--	--	--	---------------------------------------	--

organa					osnovu raspoloživih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>	Superinfekcije rezistentnim bakterijama ili gljivicama (npr. oralna ili vaginalna kandidijaza)				
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, trombocitemija, eozinofilija, produženo protrombinsko vreme/porast INR		Povećan vrednost protrombina/ smanjenje INR Agranulocitoza, Pancitopenija	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>		Alergijska reakcija (<i>videti odeljak 4.4</i>)	Anafilaksa uključujući, veoma retko, šok opasan po život (<i>videti odeljak 4.4</i>) Alergijski edem / angioedem (uključujući edem larinksa, potencijalno opasan po život, <i>videti odeljak 4.4.</i>)		
<i>Endokrini poremećaji</i>				Sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (<i>engl. SIADH</i>)	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>		Hiperlipidemija	Hiperglikemija Hiperurikemija	Hipoglikemija, Hipoglikemijska koma (<i>videti odeljak 4.4</i>)	
<i>Psihijatrijski poremećaji*</i>		Anksioznost Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	Emotivna labilnost Depresija (u veoma retkim slučajevima može da progredira do ponašanja koje vodi samopovređivanju, kao što su	Depersonalizacija Psihotične reakcije (koje mogu da progrediraju do ponašanja koje vodi samopovređivanju kao što su suicidalne ideje/misli ili suicidalni	

			suicidalne ideje/misli ili suicidalni pokušaji, <i>videti odeljak 4.4</i>) Halucinacije, Delirijum	pokušaji, <i>videti odeljak 4.4</i>)	
<i>Poremećaji nervnog sistema*</i>	Glavobolja vrtoglavica	Parestezija i dizestezija Poremećaj ukusa (uključujući u veoma retkim slučajevima ageuziju) Konfuzija i dezorijentacija Poremećaj sna (pretežno nesanica) Tremor Vertigo Somnolencija	Hipoestezija Poremećaj mirisa (uključujući anosmiju) Noćne more Poremećaj koordinacije (uključujući poremećaj hoda zbog vrtoglavice ili vertiga) Konvulzije uključujući <i>grand mal</i> konvulzije (<i>videti odeljak 4.4</i>) Poremećaj pažnje Poremećaj govora Amnezija Periferna neuropatija i polineuropatija	Hiperestezija	
<i>Poremećaji oka*</i>		Poremećaj vida, uključujući diplopiju i zamućen vid (posebno zbog CNS reakcija, <i>videti odeljak 4.4</i>)		Prolazni gubitak vida (posebno vezan za reakcije u CNS-u, <i>videti odeljke 4.4 i 4.7</i>) Uveitis i akutna bilateralna transiluminacija irisa (<i>videti odeljak 4.4</i>)	
<i>Poremećaji uha i labirinta*</i>			Tinitus Poremećaj sluha, uključujući gubitak sluha (obično reverzibilan)		
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Produženje QT intervala kod pacijenata sa hipokalemijom (<i>videti odeljke 4.3 i 4.4</i>)	Produženje QT intervala (<i>videti odeljak 4.4</i>) Palpitacije Tahikardija Atrijalna fibrilacija Angina pektoris	Ventrikularne tahiaritmije Sinkopa (tj. akutni i kratkotrajni gubitak svesti)	Nespecifične aritmije, <i>Torsades de pointes</i> , (<i>videti odeljak 4.4</i>) Srčani zastoj (<i>videti odeljak 4.4</i>)	

<i>Vaskularni poremećaji</i>		Vazodilatacija	Hipertenzija Hipotenzija	Vaskulitis	
<i>Respiratorni i torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Dispneja (uključujući astmatična stanja)			
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Mučnina Povraćanje Gastrointestinalni i abdominalni bol Dijareja	Smanjen apetit i unos hrane Opstipacija Dispepsija Flatulencija Gastritis Porast amilaze	Disfagija Stomatitis Kolitis povezan sa primenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis, u veoma retkim slučajevima povezan sa komplikacijama koje mogu da ugroze život, <i>videti odeljak 4.4</i>)		
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Porast transaminaza	Poremećaj funkcije jetre (uključujući porast LDH) Porast bilirubina Porast gama glutamil-transferaze Porast alkalne fosfataze u krvi	Žutica, hepatitis (uglavnom holestatski)	Fulminantni hepatitis koji potencijalno može da dovede do insuficijencije jetre opasne po život (uključujući smrtno slučajeve, <i>videti odeljak 4.4</i>)	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Pruritus, osip, urtikarija, suvoća kože		Bulozne reakcije kože, kao što je <i>Stevens-Johnsonov</i> sindrom i toksična epidermalna nekroliza, (potencijalno opasna po život (<i>videti odeljak 4.4</i>))	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (<i>engl. AGEP</i>)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*</i>		Artralgija Mijalgija	Tendinitis (<i>videti odeljak 4.4</i>) Grčevi u mišićima Trzanje mišića Mišićna slabost	Ruptura tetive (<i>videti odeljak 4.4</i>) Artritis Rigiditet mišića Pogoršanje simptoma miastenije gravis (<i>videti odeljak 4.4</i>)	Rabdomioliza
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog</i>		Dehidratacija	Oštećenje bubrega (uključujući		

<i>sistema</i>			porast azotnih materija i kreatinina u krvi) Bubrežna insuficijencija (<i>videti odeljak 4.4</i>)		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*</i>		Opšta slabost (uglavnom astenija ili umor) Bolna stanja (uključujući bol u leđima, grudima, karlici i ekstremitetima)) Znojenje	Edem		

* Veoma retki slučajevi produženih (do nekoliko meseci ili godina), onespособljavajućih i potencijalno ireverzibilnih teških neželjenih reakcija na lek koje utiču na nekoliko, ponekad i više sistema organa, kao i na čula (uključujući reakcije kao što su tendonitis, ruptura tetiva, artralgiya, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane sa parestezijom, depresija, umor, oslabljeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, ukusa i mirisa) prijavljeni su pri upotrebi hinolona i fluorohinolona; u nekim slučajevima bez obzira na već postojeće faktore rizika (videti odeljak 4.4).

U toku primene drugih fluorohinolona prijavljena su sledeća veoma retka neželjena dejstva, koja se takođe mogu javiti nakon lečenja moksifloksacinom: povećan intrakranijalni pritisak (uključujući pseudotumor cerebri), hipernatrijemija, hiperkalcemija, hemolitička anemija, fotosenzitivne reakcije (videti odeljak 4.4.).

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje 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. Treba započeti opšte 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: Hinolonski antibakterijski lekovi; Fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA14

Mehanizam delovanja

Moksifloksacin u *in vitro* uslovima deluje na širok spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih patogena. Baktericidno delovanje 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 *norA* ili *pmrA* genima.

Farmakodinamska ispitivanja pokazuju da moksifloksacin ima koncentracijski zavisno baktericidno dejstvo. Utvrđeno je da se minimalne baktericidne koncentracije (MBK) nalaze u istom opsegu kao i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK).

Efekat na intestinalnu floru kod ljudi

Kod dobrovoljaca, nakon oralne primene moksifloksacina, uočene su sledeće promene u intestinalnoj flori: smanjenje *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* i *Klebsiella spp.*, kao i povećanje 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.

Mehanizmi rezistencije

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

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

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

Osetljivost u *in vitro* uslovima

Prema preporukama Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antibiotike (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*) granične vrednosti MIK i disk difuzionih graničnih vrednosti za moksifloksacin su (01.01.2011):

Organizam	Osetljiv	Rezistentan
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,5 mg/L ≥24 mm	> 1 mg/L <21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,5 mg/L ≥22 mm	> 0,5 mg/L <22 mm
<i>Streptococcus</i> grupe A, B, C, G	≤0,5 mg/L ≥18 mm	> 1 mg/L <15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤0,5 mg/L ≥25 mm	> 0,5 mg/L <25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤0,5 mg/L ≥23 mm	> 0,5 mg/L <23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5 mg/L ≥20 mm	> 1 mg/L <17 mm
Granične vrednosti nezavisno od vrste bakterije*	≤0,5 mg/L	> 1 mg/L

*Ove granične vrednosti su određene uglavnom na osnovu farmakokinetičkih/farmakodinamskih podataka i ne zavise od 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
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> *(meticilin-osetljiv) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupa B) <i>Streptococcus milleri</i> grupa* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> i <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupa A) <i>Streptococcus viridans</i> grupa (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Drugi” mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-rezistentni) ⁺
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp. *
Rezistentni organizmi
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* U kliničkim studijama je pokazana zadovoljavajuća aktivnost za osetljive sojeve u odobrenoj indikaciji

ESBL pozitivni sojevi su često rezistentni na fluorohinolone
 +Učestalost rezistencije > 50% u jednoj ili više zemalja članica Evropske unije

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 vrednosti u plazmi u stanju ravnoteže (400 mg jednom dnevno) bile su 3,2 odnosno 0,6 mg/L. U stanju ravnoteže koncentracije leka u plazmi (u okviru doznog intervala) su za oko 30% veće nego nakon prve doze.

Distribucija

Moksifloksacin se brzo distribuira u ekstravaskularni prostor; nakon doze od 400 mg PIK je 35mg·h/L.

Volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}) 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 peroralne 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

Metabolizam

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 I faze i u ispitivanjima u *in vitro* uslovima nisu primećene metaboličke farmakokinetičke 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 12h. 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.

Nakon primene doze od 400 mg izlučuje se oko 96% aktivne supstance i to putem bubrega (oko 19% u nepromenjenom obliku, oko 2,5% kao M1 i oko 14% kao M2 metabolit) i stolice (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 (npr. kod žena) i kod starijih ispitanika izmerene su veće koncentracije moksifloksacina u plazmi.

Oštećena funkcija bubrega

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

Oštećena funkcija jetre

Na osnovu 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. Oslabljena 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

Efekti na hematopoetski 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 vrlo velikim korišćenim dozama. Prema tome, kod ljudi se može obezbediti dovoljna margina bezbednosti prilikom primena terapijskih doza. Moksifloksacin nije ispoljio kancerogeno dejstvo u modelu inicijacije i promocije kod pacova.

Mnogi hinoloni su fotoreaktivni i mogu da indukuju fototoksičnost, fotomutagenost i fotokarcinogenost. Za razliku od njih, u opsežnom programu *in vitro* i *in vivo* istraživanja bilo je dokazano da moksifloksacin nema fototoksična i fotogenotoksična svojstva. Pod istim uslovima, drugi hinoloni su indukovali efekte.

U visokim koncentracijama moksifloksacin inhibira brzu komponentu kasne ispravljajuće kalijumske struje srca i na taj način produžava QT interval. U toksikološkim ispitivanjima na psima kod kojih su bile primenjene oralne doze $\geq 90 \text{ mg/kg}$, koncentracija u plazmi iznosila je $\geq 16 \text{ mg/L}$, što je uzrokovalo produženje QT intervala, ali bez pojave aritmije. Samo nakon vrlo velike kumulativne intravenske primene koja je preko 50 puta veća od doze kod ljudi ($> 300 \text{ mg/kg}$), dolazi do porasta koncentracije u plazmi $\geq 200 \text{ mg/L}$ (preko 40 puta veća od terapijske koncentracije) koja dovodi do pojave reverzibilnih ventrikularnih aritmija, bez fatalnog ishoda.

Poznato je da hinoloni uzrokuju oštećenja zglobne hrskavice u velikim 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 (višekratna primena do 6 meseci), nije postojao okultotoksični rizik. Kod pasa, velike oralne doze ($\geq 60 \text{ mg/kg}$) su vodile koncentracijama u plazmi $\geq 20 \text{ mg/L}$, koje su uzrokovale promene u elektrotinogramu i, u izolovanim slučajevima, atrofiju mrežnjače.

U reproduktivnim studijama kod pacova, kunića i majmuna utvrđeno je da moksifloksacin prolazi placentarnu barijeru. U ispitivanjima na pacovima (oralna i intravenska primena) i majmunima (oralna primena) nisu dokazani teratogenost ili poremećaj fertiliteta 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 gestacionog perioda i porast spontane aktivnosti kod neke muške i ženske mladunčadi nakon primene doze koja je bila 63 puta veća od maksimalne preporučene (u mg/kg) za ljude, sa koncentracijama u plazmi koje su bile u opsegu humanih terapijskih koncentracija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460);
Kroskarmeloza-natrijum;
Magnezijum-stearat (E572).

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Hipromeloza 6 mPa·s;
Makrogol 4000;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je:

- OPA/Al/PVC//Al blister koji sadrži 5 film tableta.
- OPA/Al/PVC//Al blister koji sadrži 7 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži:

- 1 blister (ukupno 7 film tableta) i Uputstvo za lek.
- 2 blistera (ukupno 10 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)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Juriya Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Moloxin, film tableta, 7x(400mg):515-01-05003-19-001

Moloxin, film tableta, 10x(400mg):515-01-05004-19-002

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

Datum prve dozvole: 30.03.2015.

Datum poslednje obnove dozvole:18.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2020.