

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca s 250 ml otopine za infuziju sadrži 400 mg moksifloksacina (u obliku moksifloksacinklorida).

1 ml sadrži 1,6 mg moksifloksacina (u obliku moksifloksacinklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, zelenkasto-žuta otopina, bez vidljivih čestica, pH vrijednosti 4,1 – 4,6 i osmolalnosti 247 – 273 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Moksifloksacin PharmaS je indiciran za liječenje:

- pneumonije iz opće populacije (CAP = *Community Acquired Pneumonia*)
- kompliciranih infekcija kože i kožnih struktura (cSSSI = *Complicated Skin and Skin Structure Infections*)

Moksifloksacin se smije primijeniti samo kad se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.

Treba uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza od 400 mg moksifloksacina primjenjuje se infuzijom se jedanput na dan.

Kada je to klinički indicirano, inicijalno intravensko liječenje može biti nastavljeno peroralnom primjenom moksifloksacin 400 mg tableta.

U kliničkim ispitivanjima većina bolesnika prešla je na peroralnu terapiju unutar 4 dana (CAP) ili 6 dana (cSSSI) liječenja. Preporučeno ukupno trajanje intravenskog i peroralnog liječenja je 7-14 dana za CAP i 7 – 21 dan za cSSSI.

Poremećaji funkcije bubrega/jetre

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

Podaci glede doziranja lijeka, prikupljeni u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, nisu dostatni (vidjeti dio 4.3).

Druge posebne skupine bolesnika

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika i bolesnika niske tjelesne težine.

Pedijatrijska populacija

U djece i adolescenata u fazi rasta i razvoja, kontraindicirana je primjena moksifloksacina.

Djelotvornost i sigurnost primjene moksifloksacina u djece i adolescenata nisu utvrđene (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Za intravensku primjenu, **neprekidna infuzija mora trajati 60 minuta** (vidjeti također dio 4.4).

Ako je indicirano, otopina za infuziju može se davati pomoću T-cjevčice, zajedno s drugim kompatibilnim otopinama za infuziju (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na moksifloksacin, druge kinolone ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6)
- bolesnici mlađi od 18 godina
- bolesnici koji u anamnezi imaju bolest/poremećaj tetiva povezan s liječenjem kinolonima

I u pretkliničkim ispitivanjima, i u ispitivanjima provedenim na ljudima, primijećene su promjene elektrofiziologije srca, u obliku produljenja QT intervala. Iz sigurnosnih razloga, primjena moksifloksacina je stoga kontraindicirana u bolesnika s:

- urođenim ili dijagnosticiranim stečenim produljenjem QT intervala
- poremećajima elektrolita, osobito nekorigiranom hipokalijemijom
- klinički značajnom bradikardijom
- klinički značajnim zatajenjem srca i smanjenom istisnom (ejekcijskom) frakcijom lijeve klijetke
- simptomatskim aritmijama u povijesti bolesti

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

Zbog ograničenih kliničkih podataka, moksifloksacin je kontraindiciran i u bolesnika s poremećenom jetrenom funkcijom (Child Pugh C), te u bolesnika čije vrijednosti transaminaza premašuju gornju granicu normale više od 5 puta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Korist liječenja s moksifloksacinom potrebno je procijeniti u odnosu na informacije sadržane u dijelu s upozorenjima i mjerama opreza, posebno u slučaju infekcija niskog stupnja težine.

Primjena moksifloksacina mora se izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave kad su primjenjivali lijekove koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8). Liječenje tih bolesnika moksifloksacinom smije se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3).

Produljenje QTc intervala i moguća povezana klinička stanja

U nekih bolesnika moksifloksacin produljuje QTc interval na elektrokardiogramu. Veličina produljenja QT intervala može se povećati povećanjem koncentracije moksifloksacina u plazmi uslijed brze intravenske infuzije. Zbog toga trajanje infuzije ne smije biti kraće od preporučenih 60 minuta i intravenska doza od 400 mg moksifloksacina na dan ne smije se prekoračiti. Za detaljnije informacije vidjeti tekst u nastavku i dijelove 4.3 i 4.5.

Liječenje moksifloksacinom se mora prekinuti ako se tijekom liječenja jave znakovi ili simptomi koji mogu biti povezani sa srčanom aritmijom s ili bez patološkog nalaza u EKG-u.

Moksifloksacin se mora primjenjivati oprezno u bolesnika s bilo kojim stanjem koje može predisponirati srčane aritmije (npr. akutna srčana ishemija) zato što takvi bolesnici mogu imati povećan rizik od razvoja ventrikularnih aritmija (uključujući *torsade de pointes*) i srčanog zastoja. Vidjeti također dijelove 4.3 i 4.5.

Moksifloksacin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu smanjiti razinu kalija u organizmu. Vidjeti također dijelove 4.3 i 4.5.

Moksifloksacin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju lijekove povezane s klinički značajnom bradikardijom. Vidjeti također dio 4.3.

Bolesnice i stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova koji produljuju QT interval kao što je moksifloksacin i zbog toga je kod njih potreban poseban oprez.

Preosjetljivost/alergijske reakcije

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti te alergijske reakcije nakon prve primjene fluorokinolona, uključujući moksifloksacin. Čak i nakon prve primjene lijeka, anafilaktičke reakcije mogu uznapredovati do šoka opasnog po život. U slučajevima kliničkih manifestacija teških reakcija preosjetljivosti liječenje moksifloksacinom se mora obustaviti, te započeti odgovarajuće liječenje (primjerice anti-šok terapiju).

Teški poremećaji jetre

Zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može dovesti do zatajenja jetre (uključujući smrtno slučajevima) tijekom primjene moksifloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnike se mora savjetovati da se prije nastavka liječenja jave svom liječniku ako se razviju znakovi i simptomi fulminantne bolesti jetre poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnim urinom, sklonosti krvarenju ili hepatičkom encefalopatijom.

U slučajevima u kojima postoje naznake poremećaja jetrene funkcije moraju se napraviti testovi/pretrage jetrene funkcije.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: također poznata i kao Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su s moksifloksacinom (vidjeti dio 4.8). Pri propisivanju, bolesnika treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija te ih je potrebno pažljivo pratiti. U slučaju pojave znakova i simptoma koji ukazuju na ove reakcije, mora se odmah prekinuti primjenu moksifloksacina te razmotriti zamjensku terapiju. U slučaju da bolesnik uz primjenu moksifloksacina razvije ozbiljnu reakciju, kao što je SJS, TEN ili AGEP, u tog se bolesnika više nikad ne smije ponovno primijeniti moksifloksacin.

Bolesnici s predispozicijom za epileptičke napadaje

Poznato je da kinoloni mogu potaknuti epileptičke napadaje. Bolesnici s poremećajima središnjeg živčanog sustava ili bolesnici koji imaju druge faktore rizika koji mogu uzrokovati epileptičke napadaje ili sniziti prag za njihovu pojavu, moraju ih upotrebljavati s oprezom. U slučaju epileptičkih napadaja, liječenje moksifloksacinom se mora prekinuti, te poduzeti odgovarajuće mjere.

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disesteziju ili slabosti, u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone. Bolesnike koji se liječe moksifloksacinom mora se savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog liječnika ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8).

Psihijatrijske reakcije

Psihijatrijske reakcije mogu se pojaviti već nakon prvog uzimanja kinolona, uključujući moksifloksacin. U vrlo rijetkim slučajevima, depresija ili psihotične reakcije dovele su do suicidalnih misli i samoozljeđujućeg ponašanja kao što je pokušaj samoubojstva (vidjeti dio 4.8). U slučaju da bolesnik razvije ovakve reakcije, mora se prekinuti s primjenom moksifloksacina i poduzeti odgovarajuće mjere. Potreban je oprez u slučaju primjene moksifloksacina u psihotičnih bolesnika te u bolesnika s psihijatrijskom bolesti u anamnezi.

Proljev povezan s primjenom antibiotika uključujući kolitis

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

Bolesnici s miastenijom gravis

Moksifloksacin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji boluju od miastenije gravis jer može doći do pogoršanja simptoma.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i unutar samo 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobna primjena kortikosteroida mora izbjegavati. Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) mora se prekinuti liječenje moksifloksacinom, i razmotriti druga mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) mora se liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Ako u organizam ne mogu kontinuirano unositi primjerene količine tekućine, stariji bolesnici oboljeli od bubrežnih bolesti moraju moksifloksacin uzimati s oprezom, jer dehidracija može povećati rizik od zatajenja bubrega.

Poremećaji vida

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

Disglikemija

Kao i s ostalim fluorokinolonima, poremećaji glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju, prijavljeni su s moksifloksacinom. U bolesnika liječenih moksifloksacinom, disglikemija se uglavnom javila u starijih bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni s oralnim

hipoglikemikom (npr. sulfonilureja) ili s inzulinom. U bolesnika s dijabetesom, preporučuje se pažljivo praćenje glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8).

Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Utvrđeno je da kinoloni u bolesnika uzrokuju fotosenzitivne reakcije. Međutim, ispitivanja su pokazala da je kod moksifloksacina rizik od nastanka fotosenzitivnih reakcija manji. Usprkos tomu, bolesnicima se mora savjetovati da tijekom liječenja moksifloksacinom izbjegavaju izlaganje UV-zračenju i produljeno izlaganje i/ili izlaganje jakoj sunčevoj svjetlosti.

Rizik od aneurizme i disekcije aorte

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte nakon uzimanja fluorokinolona, posebno u starijoj populaciji.

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti u obiteljskoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju za aneurizmu i disekciju aorte (npr. Marfanov sindrom, vaskularni oblik Ehlers-Danlosova sindroma, Takayasuov arteritis, arteritis orijskih stanica, Behcetova bolest, hipertenzija, poznata ateroskleroza).

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate liječniku u hitnoj medicinskoj službi.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim čimbenicima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave primjena moksifloksacina mora se odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

Bolesnici s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Bolesnici s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, ili kod kojih taj poremećaj postoji u obiteljskoj povijesti bolesti, za vrijeme liječenja kinolonima skloni su hemolitičkim reakcijama. Stoga se kod ovih bolesnika moksifloksacin mora primjenjivati s oprezom.

Upala periarterijskog tkiva

Moksifloksacin otopina za infuziju primjenjuje se samo u venu. Primjenu u arteriju se mora izbjegavati jer je u pretkliničkim ispitivanjima pokazano da se kod takve primjene javlja upala periarterijskog tkiva.

Bolesnici s posebnim kompliciranim infekcijama kože i kožnih struktura (cSSSI)

Nije utvrđena klinička učinkovitost moksifloksacina u liječenju teških inficiranih opekline, fasciitisa i inficiranog stopala dijabetičara u kojih se razvio osteomijelitis.

Interferencija s biološkim testovima

Liječenje moksifloksacinom može interferirati s nalazom uzgoja kulture *Mycobacterium spp.* supresijom rasta mikobakterija uzrokujući lažno negativne nalaze u uzorcima bolesnika koji se trenutno liječe moksifloksacinom.

Bolesnici s MRSA infekcijama

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

Pedijatrijska populacija

Zbog nuspojava na hrskavicama u mladunčadi životinja (vidjeti dio 5.3), primjena moksifloksacina u djece i adolescenata < 18 godina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s lijekovima

Kod istodobne primjene moksifloksacina i drugih lijekova koji mogu produljiti QTc interval ne može se isključiti aditivni učinak na produljenje QT intervala. To može dovesti do povećanog rizika od nastanka ventrikularnih aritmija, uključujući *torsade de pointes*. Zbog toga je istodobna primjena moksifloksacina i sljedećih lijekova kontraindicirana (vidjeti također dio 4.3):

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

Moksifloksacin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu smanjiti razinu kalija (npr. diuretike Henleove petlje ili diuretike tiazidnog tipa, laksative i klizme (visoke doze), kortikosteroide, amfotericin B) ili lijekove koji su povezani s klinički značajnom bradikardijom.

Nakon primjene ponovljene doze moksifloksacina zdravim dobrovoljcima, vršne koncentracije digoksina (C_{max}) povisile su se za približno 30 %, bez utjecaja na površinu ispod krivulje (AUC), odnosno najniže vrijednosti. Kod istodobne primjene s digoksinom oprez nije potreban.

U ispitivanjima na dobrovoljcima s dijabetesom istodobna primjena moksifloksacina i glibenklamida rezultirala je sniženjem vršne koncentracije glibenklamida u krvi za približno 21%. Kombinacija glibenklamida i moksifloksacina može teorijski uzrokovati blagu i prolaznu hiperglikemiju. Međutim, primijećene promjene u farmakokinetici glibenklamida nisu prouzročile promjene farmakodinamičkih parametara (vrijednosti glukoze u krvi, inzulin). Stoga, između moksifloksacina i glibenklamida nisu utvrđene klinički značajne interakcije.

Promjene vrijednosti INR

Zabilježen je veliki broj slučajeva kod kojih se aktivnost peroralnog antikoagulansa povećala s istodobnom primjenom antibakterijskih lijekova, posebno fluorokinolona, makrolida, tetraciklina, kotrimoksazola i nekih cefalosporina. Čini se da su čimbenici rizika infektivna i upalna stanja, dob i opće stanje bolesnika. U takvim je okolnostima teško ocijeniti jesu li poremećaji INR-a (internacionalni normalizirani omjer) uzrokovani infekcijom ili liječenjem. Mjera opreza bila bi češće praćenje INR-a. Ako je potrebno, doza peroralnog antikoagulansa se mora odgovarajuće prilagoditi.

Klinička ispitivanja su pokazala da pri istodobnoj primjeni moksifloksacina i ranitidina, probenecida, oralnih kontraceptiva, nadomjestaka kalcija, parenteralno primijenjenog morfija, teofilina, ciklosporina ili itakonazola, nema interakcija.

Ti rezultati potvrđeni su u *in vitro* ispitivanjima s humanim enzimima citokroma P-450. S obzirom na takve rezultate, metaboličke interakcije s enzimima citokroma P-450 nisu vjerojatne.

Interakcije s hranom

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene moksifloksacina tijekom trudnoće u žena nije ispitana. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost moksifloksacina (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Zbog eksperimentalnog rizika oštećenja hrskavice mladih životinja uslijed primjene fluorokinolona i reverzibilnog oštećenja zglobova opisanih u djece koja su primala neke fluorokinolone, moksifloksacin se ne smije uzimati tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ne postoje podaci o učinku moksifloksacina u dojilja. Pretklinički podaci upućuju da se male količine moksifloksacina izlučuju u mlijeko. Uslijed nedostatka podataka u ljudi i uslijed eksperimentalnog rizika oštećenja hrskavice mladih životinja zbog primjene fluorokinolona, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja moksifloksacinom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja učinka moksifloksacina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. No, zbog reakcija na središnji živčani sustav (npr. omaglica; akutni, prolazni gubitak vida, vidjeti dio 4.8) ili akutni i kratkotrajni gubitak svijesti (sinkopa, vidjeti dio 4.8), fluorokinoloni, uključujući moksifloksacin, mogu smanjiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima. Bolesnicima se mora preporučiti da prije početka upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima, procijene kakva je njihova reakcija na moksifloksacin.

4.8 Nuspojave

Nuspojave, zabilježene u kliničkim ispitivanjima i izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet s dozom od 400 mg moksifloksacina na dan primijenjenog intravenski ili peroralno (samo intravenski, u sekvencijalnom režimu (intravenski/peroralno) te peroralno) razvrstane su po učestalosti i navedene niže u tekstu:

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

Unutar pojedine grupe prema učestalosti, nuspojave su navedene po stupnju ozbiljnosti.

Učestalost se definira kao:

- često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$
- manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
- rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
- vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$

Klasa organskog sustava (MedDRA)	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Superinfekcije uzrokovane otpornim bakterijama ili gljivicama, npr. oralna i vaginalna				

	kandidijaza				
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija Leukopenija(e) Neutropenija Trombocitopenija Trombocitemija Eozinofilija u krvi Produljeno protrombinsko vrijeme/povećane vrijednosti INR		Povišena razina protrombina/ snižene vrijednosti INR Agranulocitoza Pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijska reakcija (vidjeti dio 4.4)	Anafilaksija, u vrlo rijetkim slučajevima uključujući i po život opasan šok (vidjeti dio 4.4) Alergijski edem/angioedem (uključujući edem grkljana, koji potencijalno može ugroziti život, vidjeti dio 4.4)		
Endokrini poremećaji				Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. <i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i> , SIADH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperlipidemija	Hiperglikemija Hiperuricemija	Hipoglikemija Hipoglikemijska koma	
Psijatrijski Poremećaji*		Reakcije anksioznosti Psihomotorna hiperaktivnost/agitacija	Emocionalna labilnost Depresija (koja u vrlo rijetkim slučajevima može kulminirati samoozljeđujućim ponašanjem, kao npr. suicidalne ideje/misli, ili pokušaji samoubojstva, vidjeti dio 4.4) Halucinacije	Depersonalizacija Psihotička reakcija (koja može kulminirati samoozljeđujućim ponašanjem, kao npr. suicidalne ideje/misli, ili pokušaji samoubojstva, vidjeti dio 4.4)	

			Delirij		
Poremećaji živčanog sustava*	Glavobolja Omaglica	Parestezija i disestezija Poremećaj osjeta okusa (uključujući u vrlo rijetkim slučajevima i ageuziju) Konfuzija i dezorijentiranost Poremećaj spavanja (pretežito nesanica) Tremor Vrtoglavica Somnolencija	Hipoestezija Poremećaj njuha (uključujući anosmiju) Patološki snovi Poremećaj koordinacije (uključujući poremećaj ravnoteže, posebice zbog omaglice ili vrtoglavice) Epileptički napadaji, uključujući konvulzije „grand mal“ tipa (vidjeti dio 4.4) Poremećaj pažnje Poremećaji govora Gubitak pamćenja (amnezija) Periferna neuropatija i polineuropatija	Hiperestezija	
Poremećaji oka*		Poremećaji vida, uključujući dvoslike i zamućenje vida (posebice tijekom reakcija od strane SŽS-a, vidjeti dio 4.4)	Fotofobija	Prolazni gubitak vida (posebice tijekom reakcija od strane SŽS-a, vidjeti dijelove 4.4 i 4.7) Uveitis i obostrana akutna transiluminacija šarenice (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji uha i labirinta*			Tinitus Oštećenje sluha uključujući gluhoću (uglavnom reverzibilnu)		
Srčani poremećaji	Produljenje QT intervala u bolesnika s hipokalijemijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	Produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4) Palpitacije Tahikardija Fibrilacija atrijska Angina pektoris	Ventrikularne tahiaritmije Sinkopa (odnosno akutni i kratkotrajni gubitak svijesti)	Nespecifična aritmija „Torsade de pointes“ (vidjeti dio 4.4) Zastoj srca (vidjeti dio 4.4)	
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija	Hipertenzija Hipotenzija	Vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava,		Zaduha (uključujući astmatička			

prsišta i sredoprsja		stanja)			
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje Bolovi u probavnom traktu i abdominalni bolovi Proljev	Smanjeni apetit i unos hrane Zatvor Dispepsija Flatulencija Gastritis Povišene vrijednosti amilaze	Disfagija Stomatitis Kolitis povezan s primjenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis, u vrlo rijetkim slučajevima povezan s po život opasnim komplikacijama, vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji jetre i žuči	Povišene vrijednosti transaminaza	Poremećaj funkcije jetre (uključujući povišene vrijednosti LDH) Povišene vrijednosti bilirubina Povišene vrijednosti gamaglutamiltransferaze Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	Žutica Hepatitis (pretežito kolestatski)	Fulminantni hepatitis koji može dovesti do po život opasnog zatajenja jetre (uključujući smrtno slučajevima, vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež Osip Urtikarija Suha koža		Bulozne kožne reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize (potencijalno opasne po život, vidjeti dio 4.4)	Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*		Artralgija Mialgija	Tendinitis (vidjeti dio 4.4) Mišićni grčevi Trzanje mišića Mišićna slabost	Ruptura tetive (vidjeti dio 4.4) Artritis Rigidnost mišića Pogoršanje simptoma miastenije gravis (vidjeti dio 4.4)	Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i		Dehidracija	Poremećaj funkcije bubrega		

mokraćnog sustava			(uključujući porast vrijednosti BUN-a i kreatinina) Zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	Reakcije na mjestu primjene injekcije i infuzije	Opća slabost (pretežno astenija ili umor) Bolna stanja (uključujući bol u leđima, prsištu, zdjelici i udovima) Znojenje (Trombo-) flebitis na mjestu infundiranja	Edem		

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

Sljedeće se nuspojave češće javljaju u podskupini intravenski liječenih bolesnika, bilo da potom uslijedi peroralna terapija ili ne:

Često: povišena vrijednost gama-glutamil-transferaze

Manje često: ventrikularne tahiaritmije, hipotenzija, edem, kolitis povezan s primjenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis, u vrlo rijetkim slučajevima povezan s po život opasnim komplikacijama, vidjeti dio 4.4), epileptički napadaji uključujući i konvulzije „grand mal“ tipa (vidjeti dio 4.4), halucinacije, oštećenje funkcije bubrega (što uključuje i porast vrijednosti BUN-a i kreatinina), zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)

Bilo je izvješća o sljedećim vrlo rijetkim nuspojavama prijavljenim nakon liječenja drugim fluorokinolonima, koje bi se također mogle pojaviti tijekom liječenja moksifloksacinom: povišen intrakranijalni tlak (uključujući pseudotumor mozga) hipernatrijemija, hiperkalcemija, hemolitička anemija, fotosenzitivne reakcije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Kod nenamjernoga predoziranja ne preporučuju se nikakve posebne protumjere. U slučaju predoziranja, mora se provesti simptomatsko liječenje. Potrebno je napraviti EKG s obzirom na mogućnost produljenja QT intervala. Istodobna primjena aktivnog ugljena i peroralne ili intravenske

doze moksifloksacina od 400 mg, smanjuje sistemsku raspoloživost lijeka za više od 80%, odnosno 20%. Rana primjena aktivnog ugljena u fazi apsorpcije prekomjerne doze moksifloksacina, može biti od koristi, jer se na taj način sprječava prekomjerno povećanje sistemske izloženosti lijeku uslijed predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, kinolonski antimikrobici, fluorokinoloni

ATK oznaka: J01MA14

Mehanizam djelovanja

Moksifloksacin inhibira bakterijske topoizomeraze tip II (DNK giraze i topoizomeraze IV), potrebne za umnažanje, prepisivanje i popravak bakterijske DNK.

Farmakodinamički učinci

Fluorokinoloni pokazuju o koncentraciji ovisno ubijanje bakterija. Farmakodinamička ispitivanja fluorokinolona na modelima infekcija u životinja, te ispitivanja u ljudi, ukazuju da je primarna odrednica učinkovitosti odnos AUC_{24}/MIK (minimalna inhibitorna koncentracija).

Mehanizam razvoja rezistencije

Mehanizmi razvoja rezistencije na lijek razvijaju se uslijed mutacije DNK giraze i topoizomeraze IV.

Drugi mogući mehanizmi uključuju izraženo djelovanje efluksne pumpe, nepropusnost i proteinom posredovanu zaštitu DNK giraze.

Križna rezistencija između moksifloksacina i drugih fluorokinolona je očekivana. Na aktivnost moksifloksacina ne utječe mehanizam razvoja rezistencije koji je specifičan za antibakterijske lijekove drugih klasa.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti kliničkih MIK-ova i određivanja prema disku za moksifloksacin prema EUCAST-u (eng.: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) (01.01.2012.)

<u>Organizam</u>	<u>Osjetljiv</u>	<u>Otporan</u>
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0.5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> grupe A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Granične vrijednosti koje ne ovise o vrsti mikroorganizma*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Granične vrijednosti koje ne ovise o vrsti mikroorganizma uglavnom su utvrđene na temelju farmakodinamičkih/farmakokinetičkih podataka, i nisu ovisne o distribuciji MIK-a za određene vrste. Njima se treba rukovoditi samo u slučajevima kada za određenu vrstu mikroorganizma ne		

postoji granična vrijednost, a ne u slučajevima kada kriterije interpretacije rezultata tek treba odrediti.

Mikrobiološka osjetljivost

Pojavnost stečene rezistencije određenih vrsta mikroorganizama može varirati geografski i vremenski pa je stoga, posebno pri liječenju teških infekcija, poželjno raspolagati lokalnim podacima o rezistenciji. Ako se lokalna prevalencija otpornosti referentnih mikroorganizama pokaže takvom da korist lijeka, barem za neke vrste infekcija, postaje upitna, po potrebi se mora zatražiti savjet stručnjaka.

Vrste mikroorganizama koje se obično pokazu osjetljivima
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B) Skupina <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> i <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grupa A) Skupina <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Drugi” mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</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> *
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Mikroorganizmi kojima je rezistencija svojstvena
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Klinička ispitivanja pokazala su da je djelotvornost lijeka zadovoljavajuća. ⁺ <i>S. aureus</i> otporan na meticilin ima visoku vjerojatnost rezistencije na fluorokinolone. Zabilježena je stopa učestalosti rezistencije na moksifloksacin > 50% u <i>S. aureusa</i> otpornog na meticilin. [#] Vrste koje proizvode beta-laktamazu proširenog spektra (ESBL; od engleskog <i>expanded spectrum beta-lactamase</i>) obično su otporne na fluorokinolone.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i bioraspodjeljivost

Nakon jednokratne jednosatne intravenske infuzije 400 mg lijeka, vršna koncentracija u plazmi od približno 4,1 mg/l utvrđena je na kraju infuzije, što je u prosjeku predstavljalo približno 26-postotno povećanje s obzirom na koncentracije koje su izmjerene nakon peroralne primjene (3,1 mg/l). Vrijednost AUC od približno 39 mg·h/l, postignuta nakon intravenske primjene tek je neznatno veća od koncentracije izmjerene nakon peroralne primjene (35 mg·h/l), što je u skladu s apsolutnom biološkom raspoloživosti od približno 91%.

U bolesnika intravensku dozu moksifloksacina ne treba prilagođavati s obzirom na dob ili spol.

Farmakokinetika je linearna u rasponu od 50 do 1200 mg nakon peroralne primjene jednokratne doze, do 600 mg nakon jednokratne intravenske doze i do 600 mg tijekom desetodnevne primjene jedanput na dan.

Distribucija

Moksifloksacin se po ekstravaskularnom prostoru brzo raspoređuje. Volumen raspodjele kod dinamičke ravnoteže (V_{ss}) približno je 2 l/kg. U pokusima *in vitro* i *ex vivo* dokazano je da se, bez obzira na koncentraciju lijeka, za proteine plazme veže približno 40-42% djelatne tvari. Moksifloksacin se uglavnom veže za serumske albumine.

Najviše koncentracije od 5,4 mg/kg i 20,7 mg/l (srednja geometrijska vrijednost) postignute su u bronhijalnoj sluznici i epitelijalnoj površinskoj tekućini, 2,2 sata nakon peroralne primjene. Ovo odgovara vršnoj koncentraciji u alveolarnim makrofagima od 56,7 mg/kg. U tekućini mjehurića na koži, zabilježene su koncentracije od 1,75 mg/l 10 sati nakon intravenske primjene. Vremenski profil koncentracije nevezanog lijeka bio je sličan u intersticijskoj tekućini i plazmi, s vršnom koncentracijom nevezanog lijeka od 1,0 mg/l (srednja geometrijska vrijednost), koja je postignuta otprilike 1,8 h nakon intravenske primjene.

Biotransformacija

Moksifloksacin podliježe biotransformaciji u II. fazi, a izlučuje se mokraćom (približno 40%) i žuči/stolicom (približno 60%), i to kao nepromijenjeni lijek, kao i u obliku sumpornoga spoja (M1) i glukuronida (M2). M1 i M2 jedini su važni metaboliti kod ljudi, a oba su mikrobiološki neaktivna.

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

Eliminacija

Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije moksifloksacina iz plazme iznosi približno 12 sati. Nakon primjene doze od 400 mg, srednji prividni ukupni klirens iz tijela iznosi 179-246 ml/min. Nakon intravenske infuzije 400 mg lijeka 22% izlučeno je u nepromijenjenom obliku putem urina i oko 26% putem fecesa. Nakon intravenske primjene izlučivanje (nepromijenjenog lijeka i metabolita) iznosi do otprilike 98% ukupne doze. Bubrežni klirens približno je 24-53 ml/min, što ukazuje na djelomičnu tubularnu reapsorpciju lijeka u bubrežima.

Kod istodobne primjene moksifloksacina i ranitidina ili probenecida, bubrežni klirens prvobitne djelatne tvari nije se promijenio.

Oštećena funkcija bubrega

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

Oštećena funkcija jetre

Na temelju do sada provedenih farmakokinetičkih ispitivanja u bolesnika sa zatajenjem jetre (Child-Pugh A, B), ne može se dokazati postojanje li ikakve razlike u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Oštećena funkcija jetre povezivala se s većom izloženosti M1 u plazmi, a izloženost nepromijenjenom lijeku bila je podjednaka izloženosti u zdravih dobrovoljaca. Iskustva o kliničkoj primjeni moksifloksacina u bolesnika s oslabljenom jetrenom funkcijom nisu dostatna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U uobičajenim ispitivanjima s ponavljanjem doze, moksifloksacin je pokazao hematološku i hepatičku toksičnost u glodavaca i ne-glodavaca. Toksični učinci na SŽS uočeni su kod majmuna. Ovi učinci pojavili su se nakon primjene visokih doza moksifloksacina ili nakon produljenog liječenja.

Kod pasa, visoke peroralne doze (≥ 60 mg/kg) s plazmatskim koncentracijama ≥ 20 mg/l uzrokovale su promjene u elektroretinogramu i u izoliranim slučajevima atrofiju retine.

Nakon intravenske primjene nalazi koji upućuju na sistemsku toksičnost bili su najizraženiji kad je moksifloksacin primijenjen putem bolus injekcije (45 mg/kg) ali nisu uočeni kad je moksifloksacin (40 mg/kg) primijenjen kao polagana infuzija kroz 50 minuta.

Nakon injekcije u arteriju uočene su upalne promjene koje su zahvatile periarterijsko meko tkivo što upućuje na to da se primjena moksifloksacina u arteriju mora izbjegavati.

Moksifloksacin je bio genotoksičan u *in vitro* ispitivanjima upotrebljavajući bakterije ili stanice sisavaca. U *in vivo* ispitivanjima, genotoksičnost nije dokazana, unatoč činjenici da su bile primijenjene vrlo visoke doze moksifloksacina. U inicijacijsko-promocijskom ispitivanju kod štakora nije utvrđeno karcinogeno djelovanje moksifloksacina.

In vitro, moksifloksacin je pokazao srčana elektrofiziološka svojstva koja mogu uzrokovati produljenje QT intervala, iako u visokim koncentracijama.

Nakon intravenske primjene moksifloksacina u pasa (infuzija 30 mg/kg kroz 15, 30 i 60 minuta) stupanj QT produljenja bio je jasno ovisan o brzini infuzije, odnosno kod kraćeg vremena infuzije, produljenje QT intervala je bilo izraženije. Nije zabilježeno produljenje QT intervala kod infuzije doze od 30 mg/kg kroz 60 minuta.

Ispitivanja reprodukcije provedena u štakora, zečeva i majmuna upućuju da dolazi do prolaza moksifloksacina kroz placentu. Ispitivanja u štakora (p.o. i i.v.) i majmuna (p.o.) nisu dala dokaz teratogenosti ili oštećenja plodnosti nakon primjene moksifloksacina. Lagano povišena incidencija malformacija kralježnice i rebara uočena je u fetusa zečeva, ali samo kod doza (20 mg/kg i.v.) koje su povezane sa značajnom toksičnošću kod majke. Kod terapijskih koncentracija za ljude došlo je do povišenja incidencije pobačaja u majmuna i zečeva.

Poznato je da kinoloni, uključujući moksifloksacin, uzrokuju oštećenja hrskavice velikih pomičnih zglobova kod nezrelih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

propilenglikol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Sljedeće otopine su inkompatibilne s Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopinom za infuziju: 4,2% i 8,4%-tna otopina natrijevog hidrogenkarbonata.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja i/ili razrjeđivanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

250 ml otopine u bezbojnoj staklenoj boci (staklo tip II) s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom. Lijek je dostupan u pakiranju od 1 boce.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Sav neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju kompatibilna je sa sljedećim otopinama: voda za injekcije, 0,9%-tna otopina natrijevog klorida, 1 molarna otopina natrijevog klorida, 10% i 20%-tna otopina natrijevog klorida, 5%/10%/40%-tna otopina glukoze, Ringerova otopina, kombinirana otopina natrijevog laktata (Hartmannova otopina, otopina Ringerova laktata).

Moksifloksacin PharmaS otopina za infuziju ne smije se infundirati istodobno s drugim lijekovima.

Otopina se ne smije primijeniti ukoliko su vidljive strane čestice ili ako otopina nije bistra.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

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

HR-H-988892194

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27.01.2015./22.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Svibanj, 2020.