

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Moloxin, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera moksyflokscyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 400 mg moksyflokscyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Ciemnoróżowe, dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, o wymiarach: długość 15,9 mm - 16,6 mm i grubość 5,8 mm - 7,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Moloxin stosuje się u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń bakteryjnych, wywołanych przez bakterie wrażliwe na moksyflokscynę (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

W następujących wskazaniach produkt leczniczy Moloxin należy stosować tylko wówczas, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe:

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok
- Ostre nasilenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli

W następujących wskazaniach produkt leczniczy Moloxin należy stosować tylko wówczas, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia początkowego tych zakażeń uzna się za niewłaściwe lub jeżeli po ich zastosowaniu zakażenie nie ustąpiło:

- Pozaszpitalne zapalenie płuc, oprócz ciężkich przypadków
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej o łagodnym do umiarkowanego nasileniu (m.in. zakażenia górnego odcinka dróg rodnych, w tym zapalenie jajowodów i zapalenie błony śluzowej macicy), przebiegające bez ropnia jajowodowo-jajnikowego ani ropnia w miednicy mniejszej.

Ze względu na narastającą oporność *Neisseria gonorrhoeae* na moksyflokscynę, produkt leczniczy Moloxin nie jest zalecany do leczenia zapalenia narządów miednicy mniejszej o łagodnym do umiarkowanego nasileniu w monoterapii; należy go stosować w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. cefalosporyną), chyba że jest pewne, że zakażenia nie wywołała oporna na moksyflokscynę *Neisseria gonorrhoeae* (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Moloxin można również stosować w następujących wskazaniach, w celu zakończenia leczenia pacjentów, u których nastąpiła poprawa w początkowym leczeniu moksyflokscyną podawaną dożylnie:

- Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej

Produktu leczniczego Moloxin nie należy stosować w celu rozpoczęcia leczenia jakiegokolwiek rodzaju zakażeń skóry i tkanki podskórnej ani ciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 tabletka powlekana 400 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii, np. hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (więcej szczegółów patrz punkt 5.2).

Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku oraz inne szczególne grupy pacjentów

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku ani u osób z małą masą ciała.

Dzieci i młodzież

Stosowanie moksyflokscyny u dzieci i młodzieży (<18 lat) jest przeciwwskazane. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności moksyflokscyny w leczeniu dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Tabletkę należy połączyć w całości, popijając płynem. Produkt leczniczy Moloxin można przyjmować niezależnie od posiłków.

Czas trwania leczenia

Moloxin należy stosować przez następujący czas:

- | | |
|---|----------|
| - Ostre nasilenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli | 5-10 dni |
| - Pozaszpitalne zapalenie płuc | 10 dni |
| - Ostre bakteryjne zapalenie zatok | 7 dni |
| - Zapalenie narządów miednicy mniejszej o niewielkim do umiarkowanego nasileniu | 14 dni |

W badaniach klinicznych stosowano moksyflokscynę w postaci tabletek powlekanych o mocy 400 mg przez okres do 14 dni.

Leczenie sekwencyjne (leczenie dożylnie, a następnie doustne)

W badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego u większości pacjentów zmiana z leczenia dożylnego na doustne nastąpiła w ciągu 4 dni (pozaszpitalne zapalenie płuc) lub 6 dni (powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich). Zalecana całkowita długość leczenia dożylnego i doustnego wynosi od 7 do 14 dni w przypadku pozaszpitalnego zapalenia płuc i od 7 do 21 dni w przypadku powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki (400 mg raz na dobę) ani wydłużać czasu trwania leczenia w danym wskazaniu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na moksyfloksacyne, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci w wieku poniżej 18 lat.
- Pacjenci, u których w wywiadzie stwierdzono choroby ścięgien, występujące w związku z leczeniem chinolonami.

Zarówno w badaniach nieklinicznych, jak i u ludzi obserwowano po podawaniu moksyfloksacyny zmiany w elektrokardiogramie w postaci wydłużenia odstępu QT. W związku z tym, ze względów bezpieczeństwa, moksyfloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza nieskorygowaną hipokaliemią;
- bradykardią o znaczeniu klinicznym;
- istotną klinicznie niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;
- objawowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie.

Moksyfloksacyny nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami, które wydłużają odstęp QT (patrz także punkt 4.5).

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, moksyfloksacyna jest także przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) oraz u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz przekracza pięciokrotnie górną granicę normy (GGN).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać stosowania moksyfloksacyny u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów moksyfloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem leczenia moksyfloksacyną, szczególnie zakażeń o lżejszym przebiegu, należy rozważyć stosunek korzyści z zastosowania moksyfloksacyny do ryzyka opisanego w niniejszym punkcie.

Wydłużenie odstępu QTc i objawy kliniczne potencjalnie z tym związane

U niektórych pacjentów moksyfloksacyna powodowała wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie. Przeprowadzona analiza zapisów EKG, wykonywanych w czasie trwania badań klinicznych, wykazała po podaniu moksyfloksacyny wydłużenie odstępu QTc o $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4% w porównaniu do wartości początkowej. U kobiet występuje tendencja do występowania dłuższego niż u mężczyzn odstępu QTc i w związku z tym mogą być one bardziej wrażliwe na leki, które wydłużają odstęp QTc. Także pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na związane ze stosowaniem leków zmiany w długości odstępu QT.

Należy zachować ostrożność podając pacjentom przyjmującym moksyfloksacyne leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu we krwi (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Moksyfloksacyne należy ostrożnie stosować u pacjentów z ryzykiem wystąpienia arytmii (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku), np. z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub wydłużeniem odstępu QT, gdyż może to prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu (w tym *torsade de pointes*) i zatrzymania akcji serca (patrz także punkt 4.3). Wydłużenie odstępu QT może zwiększać się wraz ze wzrostem stężenia moksyfloksacyny w surowicy. Dlatego też nie należy przekraczać zalecanej dawki produktu leczniczego.

Jeśli w czasie leczenia moksyfloksacyną wystąpią zaburzenia rytmu serca, należy przerwać podawanie leku i wykonać badanie EKG.

Reakcje nadwrażliwości i reakcje alergiczne

Opisywano reakcje nadwrażliwości i reakcje alergiczne po pierwszym podaniu fluorochinolonów, w tym moksyfloksacyny. Reakcje anafilaktyczne mogą prowadzić do zagrażającego życiu wstrząsu, nawet już po podaniu pierwszej dawki leku. W przypadku objawów klinicznych ciężkich reakcji alergicznych należy odstawić moksyfloksacynę i zastosować odpowiednie leczenie (np. przeciwwstrząsowe).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu moksyfloksacyny zgłaszano przypadki zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu, mogącego prowadzić do niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem) (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy doradzić, aby przed zastosowaniem kolejnej dawki leku Moloxin skontaktowali się z lekarzem, jeśli zaobserwują u siebie objawy zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu, takie jak szybko postępujące osłabienie organizmu połączone z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień i encefalopatia wątrobowa.

Jeżeli pojawią się objawy zaburzenia czynności wątroby, należy wykonać badania (testy) oceniające czynność tego narządu.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

Podczas stosowania moksyfloksacyny zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN; określana również jako zespół Lyella), zespół Stevensa Johnsona (ang. Stevens Johnson syndrome, SJS), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. Acute Generalised Exanthematous Pustulosis, AGEP) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). W momencie zlecenia leku należy informować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych i należy ściśle monitorować ich stan. W przypadku pojawienia się objawów wskazujących na takie reakcje, należy natychmiast przerwać stosowanie moksyfloksacyny i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli w czasie stosowania moksyfloksacyny u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN, AGEP lub DRESS, u pacjenta nie można wznowić leczenia moksyfloksacyną w żadnym momencie.

Pacjenci ze skłonnością do drgawek

Wiadomo, że chinolony mogą wywoływać drgawki. Należy zachować ostrożność podczas podawania moksyfloksacyny pacjentom z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego lub jeśli występują inne czynniki ryzyka, które mogą predysponować do wystąpienia drgawek lub obniżać próg drgawkowy. Jeśli wystąpią drgawki, należy przerwać podawanie moksyfloksacyny i zastosować odpowiednie leczenie.

Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane leku

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku i istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy organizmu (mięśniowo-szkieletowy, nerwowy, psychiczny i zmysły). Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego należy niezwłocznie przerwać stosowanie moksyfloksacyny, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezję, niedoczulicę, zaburzenie czucia lub osłabienie. Aby zapobiec potencjalnie nieodwracalnym stanom, pacjentom leczonym moksyfloksacyną należy zalecić, aby przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego

powiadomili lekarza o wystąpieniu objawów neuropatii, takich jak ból, uczucie pieczenia, mrowienia, drętwienia lub osłabienie (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne

Reakcje psychiczne mogą wystąpić nawet po pierwszym podaniu chinolonów, w tym moksyflokscyny. W bardzo rzadkich przypadkach depresja lub reakcje psychotyczne mogą prowadzić do myśli samobójczych i zachowań autodestrukcyjnych, takich jak próby samobójcze (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać stosowanie moksyflokscyny i zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania moksyflokscyny u pacjentów z psychozą lub chorobami psychicznymi w wywiadzie.

Biegunka, w tym zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków

Podczas stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania, w tym moksyflokscyny, zgłaszano występowanie biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków (AAD, ang. antibiotic associated diarrhoea) i zapalenia jelita grubego związanego ze stosowaniem antybiotyków (AAC, ang. antibiotic associated colitis), w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i biegunka wywołana przez *Clostridium difficile*. Nasilenie tych stanów może obejmować zakres od lekkiej biegunki do zapalenia jelita grubego zakończzonego zgonem. Należy to uwzględnić, przeprowadzając rozpoznawanie różnicowe u pacjentów, u których w czasie lub po zakończeniu leczenia moksyflokscyną wystąpiła ciężka biegunka. W przypadku podejrzenia AAD lub AAC, należy przerwać podawanie leku przeciwbakteryjnego, w tym moksyflokscyny, i natychmiast wdrożyć właściwe postępowanie lecznicze. Ponadto należy przedsięwziąć stosowne metody kontroli zakażenia, żeby zmniejszyć ryzyko jego przeniesienia. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane.

Pacjenci z miastenią

Należy zachować ostrożność stosując moksyflokscynę u pacjentów z miastenią, gdyż może dojść do nasilenia jej objawów.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie tylko, ścięgna Achillesa), czasami obustronne może wystąpić już w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia chinolonami i fluorochinolonami, a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu miąższowego oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów. Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (np. bolesny obrzęk, stan zapalny) należy przerwać leczenie moksyflokscyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę(y) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien, nie należy stosować kortykosteroidów.

Tętniak aorty i rozwarstwienie aorty oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej po przyjęciu fluorochinolonów. U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.8).

Dlatego fluorochinolony należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych opcji terapeutycznych u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka albo wrodzonej choroby zastawki serca lub u pacjentów z wcześniej zdiagnozowanym tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty albo chorobą zastawki serca lub w przypadku występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia

- zarówno tętniaka i rozwarstwienia aorty, jak i niedomykalności zastawki serca oraz narażonych na ich wystąpienie (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo

- tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżycy czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdza).

Ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz ich pęknięcia może być także wyższe u pacjentów leczonych jednocześnie układowymi kortykosteroidami.

Należy poinformować pacjentów, że jeśli wystąpi u nich nagły ból brzucha, pleców lub klatki piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza na oddziale ratunkowym.

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku ostrych duszności, pojawienia się kołatania serca lub obrzęku jamy brzusznej czy kończyn dolnych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek, należy stosować moksyfloksacynę z ostrożnością, zwłaszcza jeśli nie można zapewnić odpowiedniej podaży płynów, gdyż odwodnienie zwiększa ryzyko niewydolności nerek.

Dysglykemia

W przypadku wszystkich chinolonów opisywano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym zarówno hipoglikemię, jak i hiperglikemię (patrz punkt 4.8), zwykle u chorych na cukrzycę poddawanych leczeniu doustnym lekiem hipoglikemizującym (np. glibenklamidem) lub insuliną. Opisywano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U chorych na cukrzycę zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia widzenia

Jeśli wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiekolwiek zmiany dotyczące oczu, należy natychmiast zasięgnąć porady okulisty (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Wykazano, że chinolony wywołują reakcje nadwrażliwości na światło. Jednakże badania wykazały, że podczas stosowania moksyfloksacyny występuje małe ryzyko nadwrażliwości na światło. Niemniej jednak zaleca się, aby pacjenci przyjmujący moksyfloksacynę unikali zarówno naświetlania promieniami UV pochodzącymi ze sztucznych źródeł, jak i działania długotrwałego i (lub) silnego światła słonecznego (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Pacjenci ze stwierdzonym w wywiadzie rodzinnym lub występującym aktualnie niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej są narażeni na wystąpienie reakcji hemolitycznej podczas leczenia chinolonami. Z tego powodu należy zachować ostrożność, stosując moksyfloksacynę w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zapaleniem narządów miednicy mniejszej

U pacjentek z powikłanym zapaleniem narządów miednicy mniejszej (np. związanych z ropniem jajowodowo-jajnikowym lub ropniem w miednicy mniejszej), u których rozważa się konieczność zastosowania leczenia dożylnego, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Moloxin.

Zapalenie narządów miednicy mniejszej może być wywołane przez oporny na fluorochinolony szczep *Neisseria gonorrhoeae*. Dlatego też leczenie empiryczne moksyfloksacyną należy stosować w skojarzeniu z innym odpowiednim antybiotykiem (np. cefalosporyną), chyba że można wykluczyć zakażenie opornym na moksyfloksacynę szczepem *Neisseria gonorrhoeae*. Jeśli po 3 dniach leczenia nie zaobserwuje się klinicznej poprawy, należy ponownie rozważyć inne sposoby leczenia.

Pacjenci ze szczególnymi powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich (ang. CSSSI - Complicated Skin and Skin Structure Infections)

Nie ustalono skuteczności klinicznej moksyfloksacyny podawanej dożylnie w leczeniu ciężkich zakażeń ran oparzeniowych, zapalenia powięzi i stopy cukrzycowej z zapaleniem kości i szpiku.

Interferencja z testami biologicznymi

Leczenie moksyfloksacyną może zakłócać testy wykrywające *Mycobacterium* spp. w hodowli na skutek zahamowania wzrostu mykobakterii i powodować fałszywie ujemne wyniki w próbkach pochodzących od pacjentów otrzymujących moksyfloksacynę.

Pacjenci z zakażeniami wywołanymi przez wielooporne szczepy gronkowca złocistego

Nie zaleca się stosowania moksyfloksacyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez wielooporne szczepy gronkowca złocistego (MRSA, ang. multi-resistant *Staphylococcus aureus*). Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenie wywołał szczep MRSA, należy rozpocząć leczenie odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Ze względu na niepożądany wpływ na chrząstki u niedojrzałych zwierząt (patrz punkt 5.3) stosowanie moksyfloksacyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi lekami

Nie można wykluczyć addycyjnego wpływu moksyfloksacyny i innych leków na wydłużenie odstępu QT. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*. Dlatego jednoczesne stosowanie moksyfloksacyny z wymienionymi poniżej lekami jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3):

- leki przeciwartmyczne klasy IA (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- leki przeciwpasyhotyczne (np. fenotiazyny, pimozyd, sertindol, haloperydol, sultopryd);
- trójpierścieniowe leki przeciwdespresyjne;
- niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe (sakwinawir, sparfloksacyna, erytromycyna *i.v.*, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, zwłaszcza halofantryna);
- niektóre leki przeciwhistaminowe (terfenadyna, astemizol, mizolastyna);
- inne (cyzapryd, winkamina *i.v.*, beprydyl, difemanil).

Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu (tj. leki moczopędne pętlowe lub tiazydowe, leki przeczyszczające i lewatywy [duże dawki], glikokortykosteroidy, amfoterycyna B) lub lek wywołujący istotną klinicznie bradykardię.

Należy zachować około 6-godzinny odstęp między przyjmowaniem moksyfloksacyny i produktów, w skład których wchodzi związek dwu- lub trójwartościowych kationów (np. środki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez lub glin, dydanozyna w postaci tabletek, sukralfat oraz produkty zawierające żelazo lub cynk).

Jednoczesne podanie węgla aktywnego i moksyfloksacyny w postaci doustnej w dawce 400 mg prowadzi do wyraźnego ograniczenia wchłaniania leku i zmniejszenia jego dostępności o ponad 80%. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania obu leków (z wyjątkiem przypadków przedawkowania, patrz także punkt 4.9).

U zdrowych ochotników, przyjmujących jednocześnie moksyfloksacynę i digoksynę, zaobserwowano zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) digoksyny w osoczu (o około 30%), bez wpływu na wartości pola pod krzywą (AUC) ani na najmniejsze stężenia występujące między dawkami. Żadne środki ostrożności nie są konieczne w przypadku stosowania z digoksyną.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem ochotników z cukrzycą jednoczesne podanie doustne moksyfloksacyny i glibenklamidu spowodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia glibenklamidu w osoczu o około 21%. Skojarzone stosowanie glibenklamidu i moksyfloksacyny może teoretycznie

doprowadzić do lekkiej i przemijającej hiperglikemii. Jednakże obserwowane zmiany w farmakokinetyce glibenklamidu nie miały wpływu na zmiany parametrów farmakodynamicznych (stężenie glukozy we krwi, insulina). Dlatego też nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy glibenklamidem i moksyfloksacyną.

Zmiany wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio)

U pacjentów przyjmujących antybiotyki, a szczególnie fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny, opisano wiele przypadków wskazujących na nasilenie działania doustnych leków przeciwzakrzepowych. Zakażenie, stan zapalny, wiek i ogólny stan pacjenta są prawdopodobnie czynnikami ryzyka. W tej sytuacji trudno jest określić, czy przyczyną zmian wskaźnika INR jest zakażenie czy też stosowanie antybiotyku. Jednym ze środków ostrożności powinno być zwiększenie częstości kontroli wskaźnika INR i jeśli to konieczne, dostosowanie dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Badania kliniczne nie wykazały interakcji moksyfloksacyny z jednocześnie podawaną ranitydyną, probenecydem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, produktami wapnia, morfiną podawaną pozajelitowo, teofiliną, cyklosporyną ani itrakonazolem.

Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkich enzymów cytochromu P-450 potwierdzają powyższe obserwacje. Biorąc pod uwagę wyniki badań, wystąpienie interakcji metabolicznych związanych z tym układem enzymatycznym jest mało prawdopodobne.

Interakcje z pokarmem

Moksyfloksacyna nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z pokarmem, w tym także z produktami nabiałowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania moksyfloksacyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi nie jest znane. Ze względu na wykazane doświadczalnie ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt i odwracalne uszkodzenia stawów opisywane u dzieci otrzymujących niektóre fluorochinolony, moksyfloksacyny nie wolno stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących kobiet w okresie laktacji lub karmiących piersią. Dane niekliniczne wskazują, że niewielkie ilości moksyfloksacyny przenikają do mleka. Ze względu na brak danych u ludzi oraz doświadczalnie wykazane ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt, karmienie piersią w trakcie leczenia moksyfloksacyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania na zwierzętach nie wskazują na zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu moksyfloksacyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże fluorochinolony, w tym moksyfloksacyna, mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i sprawność psychofizyczną ze względu na objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. zawroty głowy, ostra, przemijająca utrata wzroku, patrz punkt 4.8) lub wystąpienie nagłej i krótko trwającej utraty przytomności (omdlenie, patrz punkt 4.8). Należy doradzić pacjentowi, aby sprawdził reakcję swojego organizmu przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pochodzące ze wszystkich badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu moksyflokscyny w dawce 400 mg (leczenie doustne i sekwencyjne), podzielone wg częstości występowania, zebrano w poniższej tabeli.

Z wyjątkiem nudności i biegunki, wszystkie działania niepożądane występowały z częstością poniżej 3%.

W obrębie każdej z grup częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość określono następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	nadkażenia spowodowane opornymi bakteriami lub grzybami, np. kandydozy jamy ustnej lub pochwy				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, trombocytoza eozynofilia, wydłużenie czasu protrombinowego / zwiększenie wskaźnika INR		zwiększenie stężenia protrombiny/ zmniejszenie wskaźnika INR, agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz punkt 4.4)	anafilaksja, w tym bardzo rzadko wstrząs zagrażający życiu (patrz punkt 4.4), obrzęki alergiczne/obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani, mogący zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia endokrynologiczne				zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperlipidemia	hiperglikemia, hiperurykemia	hipoglikemia, śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia psychiczne*		reakcje lękowe, nadaktywność psychoruchowa/ pobudzenie	chwiejność emocjonalna, depresja (bardzo rzadko prowadząca do zachowań autodestrukcyjnych, takich jak: wyobrażenia lub myśli samobójcze lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4), omamy, majaczenie	depersonalizacja, reakcje psychotyczne (mogące prowadzić do zachowań autodestrukcyjnych, takich jak: wyobrażenia lub myśli samobójcze lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4)	

Zaburzenia układu nerwowego*	ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	parestezja i dyzestezja, zaburzenia smaku (w tym bardzo rzadko utrata smaku), splątanie i dezorientacja, zaburzenia snu (zazwyczaj bezsenność), drżenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, senność	hipoestezja, zaburzenia węchu (w tym utrata węchu), niezwykle sny, zaburzenia koordynacji (w tym zaburzenia chodu na skutek zawrotów głowy), drgawki, w tym duży napad padaczkowy (patrz punkt 4.4), zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, amnezja, neuropatia obwodowa i polineuropatia	hiperestezja	
Zaburzenia oka*		zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie oraz zamglone widzenie (szczególnie w powiązaniu z objawami ze strony OUN, patrz punkt 4.4)	światłowstręt	przemijająca utrata wzroku (szczególnie w przebiegu reakcji ze strony OUN, patrz punkty 4.4 i 4.7), zapalenie błony naczyniowej oka i obustronnie ostra transiluminacja tęczówki (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia ucha i błędnika*			szumy uszne, zaburzenia słuchu, w tym głuchota (zwykle przemijające)		
Zaburzenia serca**	wydłużenie odstępu QT u pacjentów z hipokaliemią (patrz punkty 4.3 i 4.4)	wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, migotanie przedsionków, dławica piersiowa	tachyarytmie komorowe, omdlenie (tj. nagła i krótkotrwała utrata przytomności)	niespecyficzne arytmie, <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), zatrzymanie akcji serca (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia naczyniowe**		rozszerzenie naczyń krwionośnych	nadciśnienie, niedociśnienie	zapalenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność (w tym stan astmatyczny)			

Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe, bóle brzucha, biegunka	zmniejszenie łaknienia i ilości spożywanych pokarmów, zaparcia, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zapalenie błony śluzowej żołądka, zwiększenie aktywności amylazy	dysfagia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, bardzo rzadko z zagrażającymi życiu powikłaniami, patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zaburzenie czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej), zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy	żółtaczka, zapalenie wątroby (zazwyczaj przebiegające z zastojem żółci)	Zapalenie wątroby o piorunującym przebiegu mogące prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (w tym do zgonu, patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka, pokrzywka, sucha skóra		pęcherzowe reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (mogące zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)	ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4), polekowy rumień trwały, reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*		bóle stawów, bóle mięśni	zapalenie ścięgien (patrz punkt 4.4), kurcze mięśni, drżenie mięśni, osłabienie siły mięśniowej	zerwanie ścięgna (patrz punkt 4.4), zapalenie stawów, sztywność mięśni nasilenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		odwodnienie	zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego oraz kreatyniny), niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*		złe samopoczucie (głównie osłabienie lub zmęczenie), stany bólowe (w tym bóle pleców, klatki piersiowej, miednicy i kończyn), nadmierne pocenie się	obrzęki		

* W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz narządy zmysłów (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami i neuralgią, zmęczenie, objawy psychiczne (w tym zaburzenia snu, niepokój, ataki paniki, depresja i wyobrażenia samobójcze) zaburzenia pamięci i koncentracji, zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

** U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania innych fluorochinolonów bardzo rzadko zgłaszano następujące działania niepożądane, które mogą wystąpić również podczas stosowania moksyflokscyny: zwiększone ciśnienie śródczaszkowe (w tym rzekomy guz mózgu), hipernatremia, hiperkalcemia, niedokrwistość hemolityczna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zaleca się specyficznych środków zaradczych po przypadkowym przedawkowaniu. W przypadku zatrucia należy stosować leczenie objawowe. Należy kontrolować EKG w związku z prawdopodobieństwem wydłużenia odstępu QTc. Jednoczesne podanie węgla aktywnego i moksyflokscyny w postaci doustnej w dawce 400 mg prowadzi do zmniejszenia jej biodostępności o ponad 80%. Wczesne zastosowanie węgla aktywnego na etapie wchłaniania może być użyteczne, ponieważ zapobiega nadmiernemu wzrostowi narażenia na moksyflokscynę w przypadku doustnego przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, chinolony przeciwbakteryjne; kod ATC: J01MA14

Mechanizm działania

Moksyflokscyna *in vitro* działa na wiele drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych.

Działanie bakteriobójcze moksyflokscyny wynika z hamującego wpływu na obie topoisomerazy typu II (gyrazę DNA i topoisomerazę IV), niezbędne do prawidłowego przebiegu procesów replikacji, transkrypcji i naprawy bakteryjnego DNA. Wydaje się, że w wyniku podstawienia grupą metoksyłową w pozycji C8 lek działa silniej i powoduje mniejszą selekcję Gram-dodatnich szczepów opornych, niż wtedy, gdy w pozycji C8 znajduje się atom wodoru. Podstawienie w pozycji C7 dużej grupy bicykloaminowej zapobiega czynnemu usuwaniu cząsteczki moksyflokscyny z komórki. Proces ten u niektórych Gram-dodatnich bakterii związany jest z aktywnością produktów ekspresji genów *norA* i *pmrA*.

Badania farmakodynamiki wykazały, że działanie bakteriobójcze zależy od stężenia moksyflokscyny. Minimalne stężenia bakteriobójcze (MBC) mieszczą się w zakresie minimalnych stężeń hamujących (MIC).

Wpływ na florę jelitową człowieka

W badaniach przeprowadzonych u ochotników zaobserwowano następujące zmiany saprofitycznej flory jelitowej podczas podawania moksyflokscyny: liczba *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. i *Klebsiella* spp. zmniejszyła się, podobnie jak beztlencowców *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. i *Peptostreptococcus* spp. Zanotowano zwiększenie liczby *Bacteroides fragilis*. Powrót do stanu początkowego nastąpił w ciągu 2 tygodni.

Mechanizmy oporności

Bakteryjne mechanizmy oporności, prowadzące do zaniku aktywności bakteriobójczej penicylin, cefalosporyn, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin, nie wpływają na aktywność moksyflokscyny. Inne mechanizmy, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (bardzo częste, np. u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz aktywne usuwanie z komórki, mogą wpływać na wrażliwość bakterii na moksyflokscynę.

In vitro oporność na moksyflokscynę rozwija się powoli w wyniku wielostopniowych mutacji punktowych w genach kodujących obie topoisomerazy II, gyrazę DNA i topoisomerazę IV. Moksyflokscyna w nieznacznym jedynie stopniu podlega mechanizmom prowadzącym do czynnego usuwania antybiotyku w patogenach Gram-dodatnich.

Zaobserwowano zjawisko krzyżowej oporności między fluorochinolonami. Jednakże ze względu na to, że w niektórych bakteriach Gram-dodatnich moksyflokscyna z jednakową siłą hamuje topoizomerazę II i topoizomerazę IV, drobnoustroje te mogą być wrażliwe na moksyflokscynę, mimo że wykazują oporność na inne chinolony.

Wartości graniczne

Określone przez EUCAST kliniczne stężenia graniczne MIC moksyflokscyny oraz wartości graniczne stref zahamowania wzrostu drobnoustrojów w metodzie dyfuzyjno-krażkowej (stan na 01.01.2014 r.):

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<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> z grupy 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
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii*	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
* Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i są one niezależne od rozkładu MIC dla konkretnych gatunków. Wartości te można zastosować tylko do gatunków, dla których nie ustalono swoistych wartości stężeń granicznych. Nie należy ich odnosić do gatunków, dla których zaleca się przeprowadzenie oceny wrażliwości.		

Wrażliwość mikrobiologiczna

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu wyizolowania danego drobnoustroju. Dlatego też, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące oporności. W razie konieczności należy zwrócić się do eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalną oporność bakterii przydatność tego leku w niektórych zakażeniach może budzić wątpliwość.

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (metycylinowrażliwy) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B) Grupa <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grupa A) Grupa <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>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>

<i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>Inne</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> *
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (metycylinooporny) ⁺
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</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>Bakterie beztlenowe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Gatunki z opornością wrodzoną
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Skuteczność została dowiedziona na szczepach wrażliwych w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach. # Szczepy wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. Extended-Spectrum Beta-Lactamases, ESBL) są zwykle odporne na fluorochinolony. + Współczynnik oporności >50% w jednym kraju lub więcej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu doustnym moksyflokscyna wchłania się bardzo szybko i prawie całkowicie. Całkowita biodostępność wynosi około 91%.

Farmakokinetyka po podaniu pojedynczej dawki w zakresie 50-800 mg oraz podczas podawania do 600 mg raz na dobę przez 10 dni zwykle jest liniowa. Po podaniu doustnym dawki 400 mg maksymalne stężenie 3,1 mg/l jest osiągane w ciągu 0,5 do 4 godzin od podania. Najwyższe stężenie w osoczu i najniższe stężenie występujące między kolejnymi dawkami w stanie stacjonarnym (400 mg raz na dobę) wyniosło odpowiednio 3,2 i 0,6 mg/l. W stanie stacjonarnym narażenie występujące w okresie pomiędzy kolejnymi dawkami jest około 30% wyższe niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Moksyflokscyna bardzo szybko przedostaje się do przestrzeni pozanaczyniowej. Po podaniu 400 mg obserwuje się wartości AUC wynoszące 35 mg·h/l. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) wynosi około 2 l/kg. W doświadczeniach *in vitro* i *ex vivo* stwierdzono, że wiązanie z białkami wynosi około 40-42% i jest niezależne od stężenia leku. Moksyflokscyna wiąże się głównie z albuminami surowicy.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 400 mg moksyflokscyny zanotowano następujące stężenia maksymalne (średnie geometryczne):

Tkanka	Stężenie	Stosunek stężenia leku w tkance do stężenia w osoczu
Osocze	3,1 mg/l	-
Ślina	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Płyn pęcherzowy	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Błona śluzowa oskrzeli	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Makrofagi pęcherzykowe	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Płyn powlekający nabłonek dróg oddechowych	20,7 mg/l	5 - 7
Zatoka szczękowa	7,5 mg/kg	2,0
Zatoka sitowa	8,2 mg/kg	2,1
Polipy nosa	9,1 mg/kg	2,6
Płyn śródmiąższowy	1,0 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}
Żeńskie narządy płciowe*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* podanie dożylnie pojedynczej dawki 400 mg

¹ 10 godzin po podaniu

² stężenie substancji niezwiązanej

³ od 3 do 36 godzin po podaniu dawki

⁴ na koniec infuzji

Metabolizm

Moksyflokscyna bierze udział w reakcjach II fazy metabolizmu wątrobowego i jest wydalana przez nerki oraz z żółcią (kałem) w postaci niezmienionej, a także w postaci siarczanu (M1) i glukuronidu (M2). Metabolity M1 i M2 są jedynymi, mającymi znaczenie metabolitami u człowieka; oba są nieczynne mikrobiologicznie.

W badaniach klinicznych I fazy oraz badaniach *in vitro* nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych z lekami podlegającymi procesom metabolizmu I fazy, przebiegającym z udziałem układu enzymów związanych z cytochromem P450. Nie ma danych potwierdzających udział w szlaku oksydacyjnym.

Eliminacja

Średni okres półtrwania moksyflokscyny w osoczu wynosi około 12 godzin. Klirens całkowity po podaniu dawki 400 mg wynosi od 179 do 246 ml/min. Klirens nerkowy wynosi 24-53 ml/min, co oznacza częściowe kanalikowe wchłanianie zwrotne leku w nerkach.

Po podaniu dawki 400 mg moksyflokscynę wykrywa się w moczu (około 19% w postaci niezmienionej, około 2,5% M1 i około 14% M2) oraz w kale (ok. 25% w postaci niezmienionej, ok. 36% M1; nie stwierdzono metabolitu M2); w sumie około 96%.

Jednoczesne podawanie moksyflokscyny z ranitydyną lub probenecydem nie zmieniło klirensu nerkowego macierzystego leku.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niską masą ciała

Wyższe stężenia w osoczu obserwuje się u zdrowych ochotników z małą masą ciała (np. u kobiet) oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością nerek (w tym u osób z klirensiem kreatyniny >20 ml/min/1,73 m² pc.). Wraz ze stopniem

niewydolności nerek zwiększa się stężenie metabolitu M2 (glukuronidu) - nawet 2,5-krotnie (klirens kreatyniny wynoszący $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badań farmakokinetycznych przeprowadzonych do tej pory u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień A lub B w klasyfikacji Childa-Pugha) nie jest możliwe określenie, czy występują jakiegokolwiek różnice w stosunku do osób zdrowych. Zaburzenia czynności wątroby wiązały się z większym stężeniem metabolitu M1 w osoczu, podczas gdy stężenie moksyflokscyny było porównywalne do stężenia u zdrowych ochotników. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania moksyflokscyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest niewystarczające.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów i małp zaobserwowano wpływ moksyflokscyny na układ krwiotwórczy (niewielkie zmniejszenie liczby erytrocytów i płytek krwi). Podobnie jak po zastosowaniu innych chinolonów, u szczurów, małp i psów zaobserwowano objawy hepatotoksyczności (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwyrodnienie wodniczkowe). U małp wystąpiły objawy toksycznego działania na OUN (drgawki). Objawy te obserwowano wyłącznie po zastosowaniu wysokich dawek moksyflokscyny lub po długotrwałym leczeniu.

Moksyflokscyna, podobnie jak inne chinolony, wykazała właściwości genotoksyczne w testach *in vitro*, przeprowadzonych z użyciem bakterii lub komórek ssaków. Obserwowane efekty można wytłumaczyć oddziaływaniem na gyrazę bakteryjną, a w wysokich stężeniach - na topoizomerazę II w komórkach ssaków. Można więc przyjąć, że istnieje stężenie progowe decydujące o genotoksyczności. Testy *in vivo* nie wykazały właściwości genotoksycznych moksyflokscyny, mimo że stosowano bardzo duże dawki leku. Dlatego też można zapewnić wystarczający margines bezpieczeństwa dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi. W badaniach inicjacja-promocja, przeprowadzonych na szczurach, moksyflokscyna nie była kancerogenna.

Wiele chinolonów jest fotoreaktywnych i może działać fototoksycznie, fotomutagennie i fotokancerogennie. W badaniach *in vitro* i *in vivo*, prowadzonych w ramach obszernego programu badawczego, udowodniono, że moksyflokscyna nie ma właściwości fototoksycznych i fotogenotoksycznych. W tych samych warunkach inne chinolony wykazywały takie właściwości.

Moksyflokscyna w wysokich dawkach hamuje szybką składową późnego prądu potasowego w mięśniu sercowym i dlatego może powodować wydłużenie odstępu QT. Badania toksykologiczne przeprowadzone na psach po doustnym zastosowaniu dawek wyższych niż 90 mg/kg mc. (odpowiadających stężeniom w osoczu powyżej 16 mg/l) spowodowały wydłużenie odstępu QT, jednak bez zaburzeń rytmu serca. Dopiero po dożylnym podaniu bardzo wysokich skumulowanych dawek, 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi ($>300 \text{ mg/kg mc.}$), co odpowiada stężeniu w surowicy krwi $\geq 200 \text{ mg/l}$ (stężenie 40-krotnie przekraczające stężenie terapeutyczne), zaobserwowano przemijające, nie zagrażające życiu komorowe zaburzenia rytmu.

Wiadomo, że chinolony powodują uszkodzenie chrząstek w dużych, obciążonych stawach u niedojrzałych zwierząt. Najniższe podawane doustnie dawki moksyflokscyny, które działały toksycznie na stawy u szceniąt, były 4-krotnie wyższe, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała, od maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej 400 mg (zakładając masę ciała 50 kg). Odpowiada to stężeniu w surowicy 2-3-krotnie wyższemu niż maksymalne stężenie terapeutyczne.

Badania toksykologiczne przeprowadzone na szczurach i małpach (powtarzana dawka podawana przez 6 miesięcy) dowiodły braku toksycznego wpływu moksyflokscyny na struktury gałki ocznej. U psów podawane doustnie wysokie dawki ($\geq 60 \text{ mg/kg mc.}$), po których stężenie w osoczu jest $\geq 20 \text{ mg/l}$, powodowały zmiany w elektoretinogramie i w odosobnionych przypadkach atrofię siatkówki.

Badania dotyczące rozmnażania, przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach, wskazują, że moksyfloksacyna przenika przez łożysko. Badania na szczurach (*p.o.* i *i.v.*) i małpach (*p.o.*) nie wykazały działań teratogennych ani zaburzeń płodności po podawaniu moksyfloksacyny.

U króliczych płodów obserwowano nieznaczne zwiększenie przypadków występowania wad rozwojowych kręgów i żeber, ale tylko po dawkach (20 mg/kg mc. *i.v.*), które powodowały ciężką toksyczność u samicy. U małp i królików stężenia w surowicy, będące na poziomie stężeń terapeutycznych u ludzi, powodowały zwiększenie liczby poronień. Po podaniu w dawkach 63-krotnie większych niż zalecana maksymalna dawka terapeutyczna, wyrażona w mg/kg masy ciała, i w stężeniu w osoczu mieszczącym się w zakresie stężenia terapeutycznego u ludzi, zaobserwowano u szczurów zmniejszenie masy płodu, zwiększenie liczby przypadków utraty ciąży, nieznaczne wydłużenie czasu trwania ciąży, a także zwiększoną spontaniczną aktywność u potomstwa obu płci.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 6 mPa·s
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 lub 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.07.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.10.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.05.2025