

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Floxitrat, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 400 mg moksyflokscyny (*Moxifloxacinum*) w postaci chlorowodoru.

Substancja czynna o znanym działaniu

Każda tabletką powlekana zawiera 4,6 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Różowa tabletką powlekana w kształcie kapsułki, z wytłoczonym symbolem „400” na jednej stronie, o wymiarach około 17,6 mm x 7,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki powlekane Floxitrat o mocy 400 mg są przeznaczone do leczenia wymienionych niżej zakażeń bakteryjnych u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, wywołanych przez bakterie wrażliwe na moksyflokscynę (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Moksyflokscynę należy podawać tylko w sytuacjach, gdy zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zalecanych zazwyczaj w tych zakażeniach uznane jest za niewłaściwe:

- ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);
- zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- pozaszpitalne zapalenie płuc, oprócz ciężkich przypadków;
- zapalenie narządów miednicy mniejszej o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (m.in. zakażenia górnego odcinka dróg rodnych, w tym zapalenie jajowodów i zapalenie błony śluzowej macicy), przebiegające bez ropnia jajowodowo-jajnikowego lub ropnia w miednicy mniejszej.

Ze względu na narastającą oporność *Neisseria gonorrhoeae* na moksyflokscynę, nie zaleca się stosowania tabletek powlekanych Floxitrat o mocy 400 mg w monoterapii zapalenia narządów miednicy mniejszej o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, tylko należy go stosować w leczeniu skojarzonym z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. cefalosporyną), chyba że można wykluczyć zakażenie opornym na moksyflokscynę szczepem *Neisseria gonorrhoeae* (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Tabletki powlekane Floxitrat o mocy 400 mg mogą być również stosowane w celu zakończenia cyklu leczenia u pacjentów, u których stwierdzono poprawę po początkowym leczeniu moksyflokscyną podawaną dożylnie w następujących wskazaniach:

- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;

Tabletek powlekanych Floxitrat o mocy 400 mg nie należy stosować w początkowym leczeniu żadnego z rodzajów zakażenia skóry i tkanek miękkich ani w leczeniu ciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie (dorośli)

Zalecaną dawką jest jedna tabletkę powlekana 400 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii, np. hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (więcej szczegółów znajduje się w punkcie 5.2).

Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające (patrz punkt 4.3).

Inne szczególne grupy pacjentów

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie moksyflokscyny u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) jest przeciwwskazane. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania moksyflokscyny w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

Sposób stosowania

Tabletkę powlekaną należy połknąć w całości, popijając dostateczną ilością płynu. Lek można przyjmować niezależnie od posiłków.

Czas trwania leczenia

Moksyflokscynę należy stosować przez następujący czas:

Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli	5-10 dni
Pozaszpitalne zapalenie płuc	10 dni
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	7 dni
Zapalenie narządów miednicy mniejszej o nasileniu lekkim lub umiarkowanym	14 dni

W badaniach klinicznych stosowano moksyflokscynę w postaci tabletek powlekanych przez okres do 14 dni.

Leczenie sekwencyjne (leczenie dożylne, 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 zwiększać zalecanej dawki (400 mg raz na dobę) ani wydłużać czasu trwania leczenia w danym wskazaniu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na moksyflokscynę, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Wiek pacjenta poniżej 18 lat.

- Choroby ścięgien w wywiadzie, występujące w związku z leczeniem chinolonami.

Po zastosowaniu moksyflokscyny zarówno w badaniach nieklinicznych, jak i u ludzi obserwowano zmiany w elektrokardiogramie w postaci wydłużenia odstępu QT. Ze względów bezpieczeństwa stosowanie moksyflokscyny jest przeciwwskazane u pacjentów z:

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

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

Ze względu na ograniczone dane kliniczne stosowanie moksyflokscyny jest także przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) oraz u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz przekracza ponad 5 razy górną granicę normy (GGN).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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 moksyflokscyny, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.

Korzyść z leczenia moksyflokscyną, zwłaszcza lekkich zakażeń, należy ocenić w stosunku do ryzyka opisanego w tym rozdziale.

Wydłużenie odstępu QTc oraz stany kliniczne, które mogą spowodować wydłużenie odstępu QTc

Wykazano, że moksyflokscyna wydłuża u niektórych pacjentów odstęp QTc w elektrokardiogramie. Analiza zapisów EKG wykonywanych w trakcie badań klinicznych wykazała wydłużenie odstępu QTc po podaniu moksyflokscyny o $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$ (1,4% w porównaniu z wartością początkową). Ze względu na tendencję u kobiet do występowania dłuższego niż u mężczyzn odstępu QTc, kobiety mogą być bardziej wrażliwe na leki wydłużające odstęp QTc. Również pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na związane ze stosowaniem leków zmiany długości odstępu QTc.

U pacjentów przyjmujących moksyflokscynę należy ostrożnie stosować leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu we krwi (patrz także punkty 4.3 i 4.5).

Moksyflokscynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem arytmii (zwłaszcza kobiet i osób 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 zaburzeń typu *torsade de pointes*) i zatrzymania akcji serca (patrz także punkt 4.3). Wydłużenie odstępu QT może zwiększać się wraz ze wzrostem stężenia moksyflokscyny w surowicy. Dlatego nie należy przekraczać zalecanej dawki leku.

Jeśli w czasie stosowania moksyflokscyny wystąpią zaburzenia rytmu serca, należy przerwać leczenie i wykonać badanie EKG.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne

Opisywano reakcje nadwrażliwości i reakcje alergiczne po pierwszym podaniu fluorochinolonów, w tym moksyflokscyny. Reakcje anafilaktyczne mogą postępować do zagrażającego życiu wstrząsu, nawet już po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego. W razie wystąpienia klinicznych objawów ciężkiej nadwrażliwości należy zaprzestać podawania moksyflokscyny i rozpocząć odpowiednie leczenie (np. leczenie wstrząsu).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu moksyflokscyny opisywano przypadki zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu, które mogą prowadzić do niewydolności wątroby (również zakończonej zgonem), patrz punkt 4.8. Pacjentom należy doradzić, aby przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego skontaktowali się z lekarzem, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu, takie jak szybko postępująca astenia połączona z żółtaczką, ciemne zabawienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa. Jeśli wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, należy wykonać badania (testy) oceniające czynność tego narządu.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

Podczas stosowania moksyflokscyny 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) i ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. Acute Generalised Exanthematous Pustulosis, AGEP), 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 moksyflokscyny i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli w czasie stosowania moksyflokscyny u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub AGEP, u pacjenta nie można wznowić leczenia moksyflokscyną w żadnym momencie.

Pacjenci ze skłonnościami do drgawek

Wiadomo, że chinolony mogą wywoływać drgawki. Należy zachować ostrożność podczas podawania moksyflokscyny pacjentom z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego lub z innymi czynnikami ryzyka, mogącymi predysponować do wystąpienia napadów drgawkowych lub obniżyć próg drgawkowy. W razie wystąpienia napadu drgawkowego leczenie moksyflokscyną należy przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, w tym moksyflokscynę, opisywano przypadki polineuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej, wywołującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym moksyflokscyną należy zalecić, aby przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego poinformowali lekarza o wystąpieniu objawów neuropatii (takich jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie). Może to zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnych stanów (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne

Mogą wystąpić reakcje psychiczne, nawet po podaniu pierwszej dawki chinolonów, w tym moksyflokscyny. Depresja lub reakcje psychotyczne bardzo rzadko postępowały do myśli samobójczych i zachowań autoagresywnych, takich jak próby samobójcze (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią opisane reakcje, leczenie moksyflokscyną należy przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania moksyflokscyny u pacjentów z psychozą lub z chorobą psychiczną w wywiadzie.

Biegunka poantybiotykowa, w tym zapalenie jelita grubego

Podczas stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania, w tym moksyflokscyny, opisywano

przypadki biegunki związanej z leczeniem antybiotykiem (ang. antibiotic associated diarrhoea, AAD) i zapalenia jelita grubego związanego z leczeniem antybiotykiem (ang. antibiotic associated colitis, AAC), w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i biegunkę wywołaną przez *Clostridium difficile*. Ich nasilenie sięgało od lekkiej biegunki do zakończonego zgonem zapalenia jelita grubego. Dlatego istotne jest uwzględnienie takiego rozpoznania u pacjentów, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia moksyfloksacyną wystąpiła ciężka biegunka. W razie podejrzenia lub potwierdzenia AAD lub AAC, konieczne jest odstawienie stosowanego leku przeciwbakteryjnego (w tym moksyfloksacyny) i natychmiastowe rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Ponadto należy zastosować odpowiednie metody kontroli zakażenia w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia na inne osoby. U pacjentów, u których wystąpi ciężka biegunka, przeciwwskazane jest stosowanie środków hamujących perystaltykę jelit.

Pacjenci z miastenią

Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z miastenią ze względu na możliwość zaostrzenia 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 zwiększone u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszonego oraz u 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 moksyfloksacyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien, nie należy stosować kortykosteroidów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek, jeśli nie są oni w stanie przyjmować odpowiedniej ilości płynów, gdyż odwodnienie może zwiększyć ryzyko niewydolności nerek.

Tętniak aorty i rozwarstwienie aorty

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku. Z tego względu u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków oraz osób z wcześniej rozpoznany tętniak aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty (np. zespół Marfana, postać naczyniowa zespołu Ehlersa-Danlosa, zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, potwierdzona miażdżycza tętnic), fluorochinolony można stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie korzyści i ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia. Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym.

Zaburzenia widzenia

W razie pogorszenia widzenia lub jakiegokolwiek działania leku na oczy, należy natychmiast zasięgnąć porady okulisty (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Dysglikemia

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, zgłaszano 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.

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Wykazano, że chinolony wywołują reakcje nadwrażliwości na światło. Jednak wyniki badań wskazują, że ryzyko nadwrażliwości na światło podczas stosowania moksyflokscyny jest mniejsze. Mimo to pacjentom należy zalecić, aby podczas leczenia moksyflokscyną unikali naświetlania promieniami UV oraz rozległego i (lub) intensywnego nasłonecznienia ciała.

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Pacjenci ze stwierdzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej lub niedoborem tego enzymu w wywiadzie rodzinnym są podatni na reakcje hemolityczne podczas leczenia chinolonami. Dlatego moksyflokscynę należy stosować u tych pacjentów ostrożnie.

Pacjentki z zapaleniem narządów miednicy mniejszej

U pacjentek z powikłanym zapaleniem narządów miednicy mniejszej (np. związanym z ropniem jajowodowo-jajnikowym lub ropniem w miednicy mniejszej), u których może być konieczne zastosowanie leczenia dożylnego, nie zaleca się stosowania produktu Floxitrat. Zapalenie narządów miednicy mniejszej może być wywołane przez szczep *Neisseria gonorrhoeae* oporny na fluorochinolony. Jeśli nie można wykluczyć zakażenia opornym na moksyflokscynę szczepem *Neisseria gonorrhoeae*, należy zastosować leczenie empiryczne moksyflokscyną w skojarzeniu z innym odpowiednim antybiotykiem (np. cefalosporyną). Jeśli po trzech dniach terapii nie obserwuje się poprawy klinicznej, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

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

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

Interferencja z testami biologicznymi

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

Pacjenci z zakażeniami gronkowcem złocistym opornym na metycylinę (MRSA)

Nie zaleca się stosowania moksyflokscyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez MRSA (ang. meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*). W razie podejrzenia lub potwierdzenia zakażenia wywołanego przez MRSA, należy zastosować odpowiedni lek przeciwbakteryjny (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie można wykluczyć addycyjnego wpływu moksyflokscyny i innych produktów leczniczych na wydłużenie odstępu QT. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*. Dlatego skojarzone stosowanie moksyflokscyny z wymienionymi niżej produktami leczniczymi 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 przeciwpsychotyczne (np. fenotioazyny, pimozyd, sertindol, haloperydol, sultopryd);

- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne;
- niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe (sakwinawir, sparfloksacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, zwłaszcza halofantryna);
- niektóre leki przeciwhistaminowe (terfenadyna, astemizol, mizolastyna);
- inne (cyzapryd, winkamina podawana dożylnie, beprydyl, difemanil).

Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie potasu (tj. leki moczopędne pętłowe lub tiazydowe, leki przeczyszczające i lewatywy [duże dawki], kortykosteroidy, amfoterycyna B) lub produkt leczniczy wywołujący istotną klinicznie bradykardię.

Należy zachować około 6-godzinną przerwę między podaniem moksyfloksacyny a przyjęciem produktów leczniczych zawierających dwu- lub trójwartościowe kationy (takich jak leki zobojętniające sok żołądkowy, zawierające magnez lub glin, dydanozyna w postaci tabletek, sukralfat i leki zawierające żelazo lub cynk).

Jednoczesne podanie węgla i moksyfloksacyny w doustnej dawce 400 mg znacząco ogranicza wchłanianie leku i zmniejsza jego dostępność ogólnoustrojową o ponad 80%. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania obu leków (poza przypadkami przedawkowania, patrz także punkt 4.9).

Moksyfloksacyna podawana wielokrotnie zdrowym ochotnikom zwiększała wartość C_{max} jednocześnie stosowanej digoksyny o około 30%, bez wpływu na wartość AUC ani na najmniejsze stężenia występujące między dawkami. Nie są konieczne środki ostrożności podczas stosowania z digoksyną.

W badaniach u ochotników z cukrzycą jednoczesne podanie moksyfloksacyny i glibenklamidu powodowało zmniejszenie o około 21% maksymalnego stężenia glibenklamidu w osoczu. Jednoczesne stosowanie glibenklamidu i moksyfloksacyny mogłoby teoretycznie prowadzić do lekkiej i przemijającej hiperglikemii, jednak obserwowane zmiany farmakokinetyki glibenklamidu nie miały wpływu na zmiany parametrów farmakodynamicznych (stężenia glukozy i insuliny we krwi). Dlatego nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji między moksyfloksacyną a glibenklamidem.

Zmiany wartości INR (międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego)

U pacjentów otrzymujących leki przeciwbakteryjne, zwłaszcza fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny, opisywano szereg przypadków wskazujących na nasilenie działania doustnych leków przeciwzakrzepowych. Wydaje się, że czynnikami ryzyka są: zakażenie i stan zapalny, wiek pacjenta i jego stan ogólny. W tych warunkach trudno ocenić, czy samo zakażenie, czy leczenie powoduje zmiany wartości INR. Jako środek zapobiegawczy można zastosować częste kontrole wartości INR. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkę doustnego leku przeciwzakrzepowego.

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

Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkich enzymów cytochromu P450 potwierdziły te dane. Przedstawione wyniki wskazują, że metaboliczne interakcje z udziałem enzymów cytochromu P450 są mało prawdopodobne.

Interakcje z pokarmem

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

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, moksyflokscyny 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 małe ilości moksyflokscyny 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 moksyflokscyną 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 moksyflokscyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak fluorochinolony, w tym moksyflokscyna, mogą zaburzać zdolność wykonywania tych czynności ze względu na reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego (tj. zawroty głowy, nagła, przemijająca utrata wzroku, patrz punkt 4.8) lub nagłą i krótkotrwałą utratę przytomności (omdlenie, patrz punkt 4.8). Pacjentów należy pouczyć, aby przed podjęciem prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn sprawdzili reakcję swojego organizmu na moksyflokscynę.

4.8 Działania niepożądane

Niżej wymieniono działania niepożądane moksyflokscyny w dawce 400 mg (podanej doustnie i w leczeniu sekwencyjnym), obserwowane we wszystkich badaniach klinicznych i pochodzące z raportów po dopuszczeniu do obrotu, uszeregowane według częstości.

Oprócz 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.

Częstości określono następująco:

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 ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nadkażenia opornymi bakteriami lub grzybami, np. kandydoza jamy ustnej i pochwy				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość Leukopenia Neutropenia Małopłytkowość Trombocytoza Eozynofilia		Zwiększone stężenie protrombiny, zmniejszona wartość INR Agranulocytoza	

		Wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększona wartość INR		Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja alergiczna (patrz punkt 4.4)	Anafilaksja, w tym bardzo rzadko wstrząs zagrażający życiu (patrz punkt 4.4) Obrzęk alergiczny lub obrzęk naczyńioruchowy (w tym mogący zagrażać życiu obrzęk krtani, patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia	Hiperglikemia Hiperurykemia	Hipoglikemia Śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia psychiczne*		Reakcje lękowe Nadmierna aktywność psychoruchowa, pobudzenie	Chwiejność emocjonalna Depresja (bardzo rzadko prowadząca do zachowań autoagresywnych, tj. myśli lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4) Omamy Majaczenie	Depersonalizacja Reakcje psychotyczne (z możliwością zachowań autoagresywnych)	
Zaburzenia endokrynologiczne				Zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH)	
Zaburzenia układu nerwowego*	Ból głowy Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Mrowienie i zaburzenia czucia Zaburzenia smaku (w tym bardzo rzadko utrata smaku) Splątanie i dezorientacja Zaburzenia snu (głównie bezsenność) Drżenie Zawroty głowy pochodzenia obwodowego Senność	Niedoczulica Zaburzenia węchu (w tym brak węchu) Niezwyczajne sny Zaburzenia koordynacji (w tym zaburzenia chodu, zwłaszcza na skutek zawrotów głowy) Napady drgawek, w tym typu <i>grand mal</i>	Przeczulica	

			(patrz punkt 4.4) Zaburzenia uwagi Zaburzenia mowy Niepamięć Neuropatia obwodowa i polineuropatia		
Zaburzenia oka*		Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie i niewyraźne widzenie (zwłaszcza w przebiegu reakcji OUN, patrz punkt 4.4)		Przemijająca utrata wzroku (zwłaszcza w przebiegu reakcji OUN, patrz punkt 4.4 i 4.7)	
Zaburzenia ucha i błędnika*			Szumy uszne, Osłabienie słuchu, w tym głuchota (zwykle przemijająca)		
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 zaburzenia rytmu serca Zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4) Zatrzymanie czynności serca (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń krwionośnych	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Zapalenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność (w tym stan astmatyczny)			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha Biegunka	Zmniejszenie apetytu i spożycia pokarmów Zaparcie Niestrawność Wzdęcia Zapalenie błony śluzowej żołądka Zwiększona aktywność amylazy	Dysfagia Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Poantybiotyko we zapalenie jelita grubego (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, bardzo rzadko z zagrażającymi życiu powikłaniami, patrz punkt		

			4.4)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności LDH) Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności gamma-GT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Żółtaczka Zapalenie wątroby (głównie cholestazy)	Piorunujące zapalenie wątroby, mogące prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne, patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka Pokrzywka Suchość skóry		Pęcherzowe reakcje skórne, jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (mogące zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)	Ostra ogólna krostkowa (AGEP)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*		Ból stawów Ból mięśni	Zapalenie ścięgna (patrz punkt 4.4) Kurcze mięśni Drganie mięśni Osłabienie mięśni	Zerwanie ścięgna (patrz punkt 4.4) Zapalenie stawów Sztwywność mięśni Zaostrzenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Odwodnienie	Zaburzenia czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny) Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*		Złe samopoczucie (głównie osłabienie lub uczucie zmęczenia) Stany bólowe (w tym ból pleców, ból w klatce piersiowej, ból miednicy i kończyn) Nadmierna potliwość	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 zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból

stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

Opisano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych, związanych z leczeniem innymi fluorochinolonami, mogących wystąpić również podczas leczenia moksyflokscyną: hipernatremia, hiperkalcemia, niedokrwistość hemolityczna, reakcje nadwrażliwości na światło, (patrz punkt 4.4).

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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zaleca się szczególnych środków zaradczych po nieumyślnym przedawkowaniu leku. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie objawowe i monitorowanie zapisu EKG ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT. Jednoczesne podanie węgla aktywowanego i moksyflokscyny w postaci doustnej w dawce 400 mg zmniejsza biodostępność leku o ponad 80%. Wczesne zastosowanie węgla aktywowanego 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: chinolony przeciwbakteryjne, fluorochinolony.

Kod ATC: J01MA14

Mechanizm działania

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

Działanie bakteriobójcze moksyflokscyny wynika z hamowania zarówno topoizomerazy II (gyrazy DNA), jak i topoizomerazy IV, niezbędnych do replikacji, transkrypcji i naprawy bakteryjnego DNA. Wydaje się, że w wyniku podstawienia grupą metoksy 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, związanemu u niektórych Gram-dodatnich bakterii z aktywnością produktów ekspresji genów *norA* lub *pmrA*.

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

Wpływ na florę jelitową człowieka

U ochotników, którzy otrzymali doustnie moksyflokscynę, obserwowano następujące zmiany flory jelitowej: zmniejszenie liczby *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* i *Klebsiella spp.*, podobnie jak beztlenowców *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* i *Peptostreptococcus spp.* oraz zwiększenie liczby *Bacteroides fragilis*. Powrót do stanu

początkowego nastąpił w ciągu dwóch tygodni.

Mechanizmy oporności

Mechanizmy oporności, które unieczynnają penicyliny, cefalosporyny, aminoglikozydy, makrolidy i tetracykliny, nie wpływają na przeciwbakteryjne działanie moksyflokscyny. Inne mechanizmy oporności, takie jak bariery przepuszczalności (częste u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz aktywne usuwanie z komórki, mogą również wpływać na wrażliwość bakterii na moksyflokscynę.

Oporność na moksyflokscynę w warunkach *in vitro* rozwija się powoli w wyniku wielostopniowych mutacji punktowych w genach kodujących zarówno topoiizomerazy II, gyrazę DNA, jak i topoiizomerazę IV. Moksyflokscyna w nieznacznym stopniu podlega mechanizmom czynnego usuwania antybiotyku u bakterii Gram-dodatnich.

Obserwowano zjawisko krzyżowej oporności między fluorochinolonami. Jednak ze względu na to, że u niektórych bakterii Gram-dodatnich moksyflokscyna ze zbliżoną siłą hamuje topoiizomerazę II i IV, takie drobnoustroje mogą być odporne na inne chinolony, ale są wrażliwe na moksyflokscynę.

Stężenia graniczne

Określone przez EUCAST (ang. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) kliniczne stężenia graniczne MIC moksyflokscyny oraz wartości graniczne stref zahamowania wzrostu drobnoustrojów w metodzie dyfuzyjno-krążkowej (tabela wersja 8.0 ważna od 1 stycznia 2018 roku):

Gatunki	Wrażliwy	Oporny
<i>S. aureus</i>	≤0,25 mg/l ≥ 25 mm	>0,25 mg/l <25 mm
Gronkowce koagulazo-ujemne	≤0,25 mg/l ≥ 28 mm	>0,25 mg/l <28 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 ≥ 19 mm	>0,5 mg/l <19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤0,125 mg/l ≥ 28 mm	>0,125 mg/l <28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤0,25 mg/l ≥ 26 mm	>0,25 mg/l <26 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,25 mg/l ≥ 22 mm	>0,25 mg/l <22 mm
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii*	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l

* Te stężenia graniczne stosuje się tylko wtedy, gdy w tabelach dla poszczególnych gatunków bakterii nie ma wartości dla nich specyficznych lub innych zaleceń (myślnik lub komentarz).

Wrażliwość mikrobiologiczna

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Bakterie zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (wrażliwe na metycylinę)

Streptococcus agalactiae (grupa B)

Grupa *Streptococcus milleri** (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*)

<i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grupa A) <i>Streptococcus</i> spp. grupa <i>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>)
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Bakterie beztlenowe
<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
Inne
<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> *
Bakterie, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (oporne na metycylinę) ⁺
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> *
Bakterie beztlenowe
<i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Bakterie o oporności naturalnej
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Wykazano aktywność wobec wrażliwych szczepów w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach.

Szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, ang. Extended-Spectrum Beta-Lactamases) są na ogół oporne na fluorochinolony.

+ Współczynnik oporności >50% w co najmniej jednym kraju.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i biodostępność

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

Farmakokinetyka jest liniowa po podaniu pojedynczej dawki od 50 do 800 mg oraz podczas podawania do 600 mg raz na dobę przez 10 dni. Po podaniu doustnym dawki 400 mg maksymalne stężenie wynoszące 3,1 mg/l osiągane jest w ciągu 0,5 do 4 godzin od podania. Największe i najmniejsze stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym (400 mg raz na dobę) wyniosło odpowiednio

3,2 i 0,6 mg/l. W stanie stacjonarnym całkowity wpływ na organizm w okresie między kolejnymi dawkami jest o około 30% większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Moksyfloksacyna bardzo szybko przedostaje się do przestrzeni pozanaczyniowej. Po podaniu dawki 400 mg wartość AUC wynosi 35 mg·h/l. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi około 2 l/kg. Doświadczenia *in vitro* i *ex vivo* wykazały, że wiązanie z białkami wynosi około 40-42% i nie zależy od stężenia leku. Moksyfloksacyna wiąże się głównie z albuminami surowicy.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki moksyfloksacyny 400 mg notowano następujące stężenia maksymalne (średnie geometryczne):

Tkanka	Stężenie	Stosunek stężenia w tkance do stężenia w osoczu
Osocze	3,1 mg/l	-
Ślina	3,6 mg/l	0,75-1,3
Płyn płęcherzowy	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Błona śluzowa oskrzeli	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Makrofagi płęcherzykowe	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 śródmięszkowy	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
Żeńskie drogi rodne*	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

Moksyfloksacyna 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 znaczącymi metabolitami u ludzi; oba są nieczynne mikrobiologicznie.

W badaniach klinicznych I fazy i badaniach *in vitro* nie obserwowano żadnych farmakokinetycznych interakcji metabolicznych z innymi lekami podlegającymi procesom metabolizmu I fazy, przebiegającym z udziałem enzymów cytochromu P450. Nie ma danych potwierdzających udział w szlaku oksydacyjnym.

Wydalenie

Moksyfloksacyna usuwana jest z osocza ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 12 godzin. Średni pozorny całkowity klirens ustrojowy po podaniu dawki 400 mg wynosi od 179 do 246 ml/min. Klirens nerkowy wynosi około 24-53 ml/min, co wskazuje na częściowe kanalikowe wchłanianie zwrotne leku w nerkach.

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

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

Osoby w podeszłym wieku i pacjenci z małą masą ciała

Większe stężenia w osoczu obserwuje się u zdrowych ochotników z małą masą ciała (np. u kobiet)

oraz u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Właściwości farmakokinetyczne moksyflokscyny nie różnią się istotnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u osób z klirensiem kreatyniny >20 ml/min/1,73 m² pc.). Gdy zmniejsza się czynność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m² pc.), stężenie metabolitu M2 (glukuronidu) zwiększa się nawet 2,5-krotnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie badań farmakokinetycznych przeprowadzonych dotychczas u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień A lub B w klasyfikacji Childa-Pugha) nie można określić, czy istnieją jakiegokolwiek różnice w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. 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 obserwowano wpływ moksyflokscyny na układ krwiotwórczy (nieznaczne zmniejszenie liczby erytrocytów i płytek krwi). Podobnie jak po zastosowaniu innych chinolonów, u szczurów, małp i psów obserwowano toksyczne działanie na wątrobę (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwyrodnienie wodniczkowe). U małp występowało toksyczne działanie na OUN (drgawki). Działania takie obserwowano tylko po stosowaniu dużych dawek moksyflokscyny lub po długotrwałym leczeniu.

Moksyflokscyna, podobnie jak inne chinolony, wykazywała działanie genotoksyczne w testach *in vitro* z zastosowaniem bakterii lub komórek ssaków. Ponieważ działanie to można wytłumaczyć oddziaływaniem na gyrazę bakteryjną, a w większych stężeniach - interakcją z topoizomerazą II w komórkach ssaków, można więc przyjąć, że istnieje stężenie progowe decydujące o genotoksyczności. W badaniach *in vivo* nie stwierdzono działania genotoksycznego mimo zastosowania bardzo dużych dawek moksyflokscyny. Dlatego można zapewnić wystarczający margines bezpieczeństwa dawki leczniczej stosowanej u ludzi. Moksyflokscyna nie wykazywała działania rakotwórczego w badaniach etapów inicjacji-promocji u szczurów.

Wiele chinolonów jest fotoreaktywnych i może indukować działania fototoksyczne, fotomutagenne i fotokancerogenne. W badaniach *in vitro* i *in vivo*, prowadzonych w ramach obszernego programu badawczego, udowodniono, że moksyflokscyna nie ma właściwości fototoksycznych ani fotogenotoksycznych. W tych samych warunkach inne chinolony wykazywały takie działania.

Moksyflokscyna w dużych stężeniach hamuje szybką składową późnego korygującego prądu potasowego w mięśniu sercowym i może w ten sposób wydłużać odstęp QT. W badaniach toksykologicznych na psach zastosowanie dawek doustnych ≥ 90 mg/kg mc. (po których stężenie w osoczu wynosiło ≥ 16 mg/l) prowadziło do wydłużenia odstępu QT, jednak bez zaburzeń rytmu serca. Dopiero po dożylnym podaniu bardzo dużych, skumulowanych się dawek, 50-krotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi (>300 mg/kg mc.), po których stężenie w osoczu było ≥ 200 mg/l (ponad 40-krotnie przekraczające stężenie terapeutyczne), obserwowano przemijające, niezagrażające życiu komorowe zaburzenia rytmu serca.

Wiadomo, że chinolony powodują uszkodzenie chrząstki dużych stawów maziówkowych u niedojrzałych zwierząt. Najmniejsza doustna dawka moksyflokscyny, działająca szkodliwie na stawy szceniąt, była czterokrotnie większa w przeliczeniu na mg/kg mc. niż maksymalna zalecana dawka lecznicza, wynosząca 400 mg (zakładając, że masa ciała wynosi 50 kg). Odpowiada to stężeniu w osoczu 2-3-krotnie większemu niż uzyskane po podaniu największej dawki leczniczej.

Badania toksyczności u szczurów i małp (wielokrotne podawanie do 6 miesięcy) nie wykazały ryzyka działania toksycznego dla struktur gałki ocznej. U psów duże dawki doustne (≥ 60 mg/kg mc.), prowadzące do uzyskania w osoczu stężeń ≥ 20 mg/l, powodowały zmiany w elektretinogramie,

a w pojedynczych przypadkach zanik siatkówki.

Badania wpływu na rozród u psów, królików i małp wskazują, że moksyflokscyna przenika przez łożysko. Badania na szczurach (podanie doustne i dożylnie) oraz na małpach (podanie doustne) nie dowiodły, aby moksyflokscyna miała działanie teratogenne lub zaburzała płodność. U płodów królika obserwowano nieznacznie częstsze zniekształcenia kręgosłupa i żeber, ale tylko po dożylnym podaniu dawki 20 mg/kg mc., która powodowała ciężkie działania toksyczne u matek. U małp i królików stężenia w osoczu, będące na poziomie stężeń terapeutycznych u ludzi, powodowały zwiększenie liczby poronień. U szczurów zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększoną ilość poronień, nieznacznie wydłużony okres ciąży i zwiększoną spontaniczną aktywność niektórych młodych samców i samic obserwowano po podaniu dawek, które 63-krotnie przekraczały maksymalną zalecaną dawkę (w mg/kg mc.) i stężenia w osoczu w zakresie uzyskiwanych po podaniu dawki leczniczej u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Sepifilm 003 o składzie:

hypromeloza
celuloza mikrokrystaliczna
makroglu stearynian, typ I

Sepisperse Dry 5023 o składzie:

hypromeloza
celuloza mikrokrystaliczna
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)

Sepisperse Dry 5084 o składzie:

hypromeloza
celuloza mikrokrystaliczna
tytanu dwutlenek (E171)
kwas karminowy (E 120)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Pojemnik z HDPE po pierwszym otwarciu: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane są pakowane w blistry PP/Aluminium, w tekturowym pudełku, blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku lub pojemnik z HDPE z zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Tabletki powlekane w blisterach są pakowane po 4, 5, 7, 10, 14, 20, 25, 50, 70, 80 lub 100 sztuk.

Tabletki powlekane w pojemnikach są pakowane po 4, 5, 7, 10, 14, 25, 50, 70, 80 lub 100 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18867

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.08.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.05.2020 r.