

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,  
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Moxifloxacin Noridem, 400 mg w 250 mL, roztwór do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka 250 mL zawiera 400 mg moksyfloksacyny (*Moxifloxacinum*) w postaci chlorowodoru. Każdy mL zawiera 1,6 mg moksyfloksacyny (w postaci moksyfloksacyny chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt leczniczy zawiera 356 mg (około 16 mmol) sodu na jedną dawkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, żółty roztwór do infuzji.

Osmolalność roztworu do infuzji wynosi około 260 mOsm / kg.

Wartość pH roztworu do infuzji wynosi około 4,4.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Moxifloxacin Noridem jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP)
- powikłanych zakażeń skóry i jej struktur (pZSS)

Moksyfloksacynę można stosować tylko wówczas, jeśli uzna się, że nie jest właściwe zastosowanie innych leków przeciwbakteryjnych, zalecanych zazwyczaj w tym zakażeniu jako leki pierwszego rzutu.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 400 mg moksyfloksacyny podawanej we wlewie raz na dobę.

Po początkowym leczeniu dożylnym można zastosować leczenie doustne moksyfloksacyną w tabletkach 400 mg, gdy jest to wskazane klinicznie.

W badaniach klinicznych większość pacjentów zmieniła lek na doustny w ciągu 4 dni (PZP) lub 6 dni (pZSS). Zalecany całkowity czas trwania leczenia dożylnego i doustnego wynosi 7 – 14 dni w przypadku PZP i 7 – 21 dni w przypadku pZSS.

#### Niewydolność nerek/wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii, np. hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (więcej szczegółów w punkcie 5.2).

Dane na temat stosowania leku u pacjentów z niewydolnością wątroby są niewystarczające (patrz punkt 4.3).

#### Inne szczególne grupy pacjentów

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

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie moksyflokscyny u dzieci i młodzieży w okresie wzrastania jest przeciwwskazane. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności moksyflokscyny u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Do podawania dożylnego; **podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 60 minut** (patrz również punkt 4.4).

Jeżeli jest to wskazane klinicznie, roztwór do infuzji może być podawany poprzez rozgałęziony cewnik równocześnie ze zgodnymi z nim innymi roztworami do infuzji (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i u ludzi obserwowano po podawaniu moksyflokscyny zmiany w elektrokardiogramie w postaci wydłużenia odstępu QT. W związku z tym, ze względów bezpieczeństwa, moksyflokscyna 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

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

Ze względu na ograniczone dane kliniczne moksyflokscyna jest także przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa i Pugh'a) oraz u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz przekracza pięciokrotnie górną granicę normy.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy unikać stosowania moxifloxacin u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów moxifloxacin 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 moksyflokscyną, szczególnie w przypadku zakażeń o lżejszym przebiegu, należy rozważyć stosunek korzyści z zastosowania leku do ryzyka opisanego w niniejszym punkcie.

Rozwarstwienie aorty i tętniak 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 predysponujących do wystąpienia zarówno tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty, jak i niedomykalności zastawki serca oraz narażonych na ich wystąpienie (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana lub, zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdzia).

fluorochinolony można stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie korzyści i ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia.

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

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.

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.

#### Wydłużenie odstępu QTc i stany kliniczne potencjalnie związane z wydłużeniem odstępu QTc

Wykazano, że moksyflokscyna powoduje wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie u niektórych pacjentów. Stopień wydłużenia odstępu QT może się zwiększać w miarę zwiększania się stężenia leku w osoczu w przypadku szybkiego wlewu dożylnego. W związku z tym czas trwania infuzji nie powinien być krótszy niż zalecane 60 minut i nie należy przekraczać dawki dożylniej 400 mg raz na dobę. Dokładniejsze informacje podano poniżej oraz w punktach 4.3 i 4.5.

Leczenie moksyflokscyną należy przerwać, jeśli w jego trakcie wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe, które mogą się wiązać z zaburzeniami rytmu serca – ze zmianami w EKG lub bez zmian.

Moksyflokscynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z jakimkolwiek stanem predysponującym do wystąpienia zaburzeń rytmu serca (np. z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego), gdyż może u nich istnieć zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu (w tym *torsade de pointes*) i zatrzymania akcji serca. Patrz również punkty 4.3 i 4.5.

Moksyflokscynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, które mogą powodować zmniejszenie stężenia potasu. Patrz również punkty 4.3 i 4.5.

Moksyflokscynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, które mogą spowodować istotną klinicznie bradykardię. Patrz również punkt 4.3.

Kobiety i pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie leków wydłużających odstęp QTc, takich jak moksyflokscyna, w związku z czym konieczne jest zachowanie w ich przypadku szczególnej ostrożności.

#### Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Opisywano wystąpienie reakcji nadwrażliwości i reakcji alergicznych po pierwszym podaniu fluorochinolonów, w tym moksyflokscyny. Reakcje anafilaktyczne mogą prowadzić do zagrażającego życiu wstrząsu, nawet już po podaniu pierwszej dawki leku.

W razie wystąpienia klinicznych objawów ciężkiej nadwrażliwości, należy odstawić moksyflokscynę i zastosować odpowiednie leczenie (np. przeciwwstrząsowe).

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

#### Ciężkie choroby wątroby

Po podaniu moksyflokscyny opisywano przypadki zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu, mogącego prowadzić do niewydolności wątroby (w tym ze skutkiem śmiertelnym) (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy doradzić, aby przed zastosowaniem kolejnej dawki leku 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 nieprawidłowego funkcjonowania wątroby, należy wykonać badania diagnostyczne 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 skłonnością do napadów drgawkowych

Wiadomo, że chinolony mogą wywoływać napady drgawkowe. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego, mogącymi predysponować do wystąpienia drgawek lub obniżyć próg drgawkowy. W przypadku wystąpienia napadu drgawkowego leczenie moksyflokscyną należy przerwać i należy zastosować odpowiednie postępowanie terapeutyczne.

#### Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym moksyflokscyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie,

mrowienie, zdrętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (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 autoagresywnych, takich jak próby samobójcze (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji u pacjenta leczenie moksyflokscyną należy przerwać i należy zastosować odpowiednie postępowanie terapeutyczne. Zaleca się ostrożność w przypadku zamiaru zastosowania moksyflokscyny u chorych psychotycznych lub u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.

#### Biegunka związana ze stosowaniem antybiotyków, w tym zapalenie jelita grubego

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

#### Chorzy na miastenię

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 starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu mięszowego 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 moksyflokscyny i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien nie należy stosować kortykosteroidów.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów w podeszłym wieku, u których występują zaburzenia czynności nerek, należy stosować moksyflokscynę z dużą ostrożnością, zwłaszcza wówczas, gdy nie można zapewnić odpowiedniej podaży płynów, gdyż odwodnienie zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności nerek.

#### Zaburzenia widzenia

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

Dysglikemia Jak podczas stosowania 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 jednocześnie leczeniu doustnym lekiem hipoglikemizującym (np. glibenklamidem) albo 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. Badania wykazały jednak, że podczas stosowania moksyflokscyny występuje mniejsze ryzyko nadwrażliwości na światło. Mimo wszystko zaleca się, aby pacjenci przyjmujący moksyflokscynę unikali zarówno naświetlania promieniami UV pochodzącymi ze sztucznych źródeł, jak i działania długotrwałego i (lub) silnego światła słonecznego.

#### Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

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

#### Zapalenie tkanki okołotętniczej

Moxifloxacin Noridem jest produktem leczniczym przeznaczonym wyłącznie do podawania dożylnego. Należy unikać podawania dotętniczego, ponieważ w badaniach przedklinicznych wykazano rozwój zapaleń tkanki okołotętniczej po infuzji tą drogą.

#### Pacjenci ze szczególnymi pZSS

Nie potwierdzono skuteczności klinicznej moksyflokscyny w leczeniu ciężkich zakażeń ran oparzeniowych, zapaleń powięzi i zakażeń w przebiegu stopy cukrzycowej z zapaleniem szpiku kostnego.

#### Pacjenci stosujący dietę ubogoosodową

Produkt leczniczy zawiera 356 mg sodu na butelki co odpowiada 17.8 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### Wpływ na biologiczne badania diagnostyczne

Podczas leczenia moksyflokscyną mogą występować fałszywie ujemne wyniki w hodowli *Mycobacterium spp.*, spowodowane zahamowaniem namnażania się bakterii.

#### Pacjenci z zakażeniami MRSA

Moksyflokscyna nie jest wskazana do stosowania w leczeniu zakażeń metycylinoopornymi szczepami gronkowca złocistego (ang. MRSA – *methicillin-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 moksyflokscyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie można wykluczyć addycyjnego działania na wydłużenie odstępu QT moksyflokscyny i innych produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym typu *torsade de pointes*. Dlatego stosowanie moksyflokscyny jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących którekolwiek z niżej wymienionych produktów leczniczych (patrz także punkt 4.3):

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopyramid),
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- neuroleptyki (np. fenotiazyny, pimozyd, sertindol, haloperydol, sultopryd)
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
- niektóre leki przeciwzakaźne (np. sakwinawir, sparflokscyna, erytromycyna dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe (terfenadyna, astemizol, mizolastyna)



- inne (cyzapryd, winkamina doużylmie, beprydyl, difemamil)

Moksyfloksacyę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, które mogą powodować zmniejszenie stężenia potasu (np. pętlowe i tiazydowe leki moczopędne, leki przeczyszczające i wlewki doodbytnicze [w dużych dawkach], kortykosteroidy, amfoterycynę B) lub leki powodujące istotną klinicznie bradykardię.

Po wielokrotnym podawaniu zdrowym ochotnikom moksyfloksacya powodowała zwiększenie  $C_{max}$  digoksyny o około 30%, bez wpływu na pole pod krzywą stężenia (AUC) lub wartości stężenia minimalnego. Nie są wymagane środki ostrożności w przypadku stosowania leku równocześnie z digoksyną.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem chorych na cukrzycę ochotników jednoczesne podanie doustne moksyfloksacy i glibenklamidu spowodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia glibenklamidu w osoczu o około 21%. Skojarzone stosowanie glibenklamidu i moksyfloksacy może teoretycznie doprowadzić do łagodnej i przemieszanej hipoglikemii. Jednakże obserwowane zmiany właściwości farmakokinetycznych glibenklamidu nie miały wpływu na zmiany parametrów farmakodynamicznych (stężenie glukozy we krwi, stężenie insuliny). Dlatego też nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy moksyfloksacyą a glibenklamidem.

#### *Zmiany wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio)*

U pacjentów przyjmujących antybiotyki, a szczególnie fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, sulfametoksazol z trimetoprymem i niektóre cefalosporyny, opisano wiele przypadków wskazujących na zwiększenie aktywności doustnych leków przeciwzakrzepowych. Czynniki ryzyka są prawdopodobnie zakażenia, stany zapalne, podeszły wiek i ogólny stan pacjenta. 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 wykazały brak interakcji moksyfloksacy podawanej jednocześnie z: ranitydyną, probenecydem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, suplementami wapnia, morfiną podawaną pozajelitowo, teofiliną lub itrakonazolem.

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

#### Interakcje z pokarmami

Moksyfloksacya nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z pokarmami, włączając produkty nabiałowe.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania moksyfloksacy podczas ciąży u ludzi nie zostało ustalone. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z uwagi na potwierdzone doświadczalnie ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt i odwracalne uszkodzenia stawów opisane u dzieci otrzymujących niektóre fluorochinolony moksyfloksacy nie należy stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku u kobiet w okresie laktacji lub karmiących piersią. Dane przedkliniczne wskazują, że moksyfloksacya przenika w niewielkich ilościach do mleka matki. Z uwagi na brak danych z obserwacji u człowieka oraz na potwierdzone doświadczalnie

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 nad wpływem moksyfloksacyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednakże fluorochinolony, również moksyfloksacyna, mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwanie maszyn i sprawność psychofizyczną ze względu na objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. zawroty głowy, ostra przemijająca utrata widzenia, 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 na moksyfloksacynę przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i pochodzące z raportów po dopuszczeniu do obrotu z moksyfloksacyną podawaną w dawce 400 mg na dobę drogą dożylną lub doustną (podawanie dożylnie lub sekwencyjne [dożylnie/doustne]), uporządkowane według częstości występowania.

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

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstości zdefiniowano następująco:

- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- Częstość nieznana

<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</b>	nadkażenia spowodowane opornymi bakteriami lub grzybami, np. kandydozy jamy ustnej lub pochwy				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		niedokrwistość leukopenia neutropenia		zwiększenie stężenia protrombiny / zmniejszenie wskaźnika INR	

		<p>małopłytkowość</p> <p>trombocytoza</p> <p>eozynofilia</p> <p>wydłużenie czasu protrombinowego / zwiększenie wskaźnika INR</p>		<p>agranulocytoza</p> <p>Pancytopenia</p>	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		Reakcje alergiczne (patrz punkt 4.4)	<p>anafilaksja, w tym bardzo rzadko występujący wstrząs zagrażający życiu (patrz punkt 4.4)</p> <p>obrzęki alergiczne, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani, mogący zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)</p>		
<b>Zaburzenia endokrynologiczne wg klasyfikacji układów i narządów</b>				<p>Zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH)</p>	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		hiperlipidemia	<p>hiperglikemia</p> <p>hiperurykemia</p>	<p>Hipoglikemia</p> <p>Śpiączka hipoglikemiczna</p>	
<b>Zaburzenia psychiczne*</b>		<p>reakcje lękowe</p> <p>nadaktywność psychoruchowa / pobudzenie</p>	<p>chwiejność emocjonalna</p> <p>depresja (bardzo rzadko prowadząca do zachowań autodestrukcyjnych, takich jak wyobrażenia lub myśli samobójcze lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4) omamy</p>	<p>depersonalizacja</p> <p>reakcje psychotyczne (mogące prowadzić do zachowań autodestrukcyjnych, takich jak wyobrażenia lub myśli samobójcze lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4)</p>	

			Majaczenie		
<b>Zaburzenia układu nerwowego*</b>	bóle głowy zawroty głowy	parestezje i dysestezje zaburzenia smaku (bardzo rzadko utrata smaku) splątanie i dezorientacja zaburzenia snu (zazwyczaj bezsenność) drżenia zawroty głowy pochodzenia błędnikowego senność	niedoczulica zaburzenia węchu (również z utratą węchu) nietypowe sny zaburzenia koordynacji (wraz z zaburzeniami chodu na skutek zawrotów głowy, w tym pochodzenia błędnikowego) napady drgawkowe, w tym <i>grand mal</i> (patrz punkt 4.4) zaburzenia koncentracji zaburzenia mowy niepamięć neuropatia obwodowa i polineuropatia	przeczulica	
<b>Zaburzenia oka*</b>		zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie oraz niewyraźne widzenie (szczególnie w powiązaniu z objawami ze strony OUN, patrz punkt 4.4)		przemijająca utrata widzenia (szczególnie w przebiegu reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego, patrz punkty 4.4 i 4.7)	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika*</b>			szumy uszne zaburzenia słuchu, w tym głuchota (zwykle odwracalne)		

<b>Zaburzenia serca**</b>	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)	
<b>Zaburzenia naczyniowe**</b>		rozszerzenie naczyń	nadciśnienie niedociśnienie	zapalenie naczyń	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		duszność (w tym stan astmatyczny)			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	nudności wymioty ból żołądkowo-jelitowy, ból brzucha biegunka	zmniejszenie łaknienia i ilości spożywanych pokarmów zaparcia dyspepsja oddawanie wiatrów zapalenie błony śluzowej żołądka zwiększenie aktywności amylazy	dysfagia zapalenie jamy ustnej zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, bardzo rzadko z zagrażającymi życiu powikłaniami, patrz punkt 4.4)		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zaburzenie czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej) zwiększenie stężenia bilirubiny zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	żółtaczkazapalenie 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)	
<b>Zaburzenia</b>		świąd		pęcherzowe	Ostra

<b>skóry i tkanki podskórnej</b>		wysypka pokrzywka suchość skóry		reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa i Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka (mogąca zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)	uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*</b>		bóle stawów bóle mięśniowe	zapalenie ścięgien (patrz punkt 4.4)  kurcze mięśni drżenia mięśniowe  osłabienie siły mięśniowej	zerwaniu ścięgna (patrz punkt 4.4)  zapalenie stawów  sztywność mięśni  sztywność mięśni nasilenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		odwodnienie	zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi)  niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*</b>	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia i infuzji	złe samopoczucie (spowodowane głównie osłabieniem lub zmęczeniem)  stany bólowe (w tym bóle pleców, klatki piersiowej, miednicy i kończyn)  nadmierne pocenie się  (zakrzepowe) zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia	obrzęk		

\* 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).

\*\* 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).

Następujące działania niepożądane występowały z częstością wyższej kategorii w podgrupie pacjentów leczonych postacią dożylną bez późniejszego przejścia na leczenie doustne lub z późniejszym przejściem na takie leczenie:

Często:	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Niezbyt często:	tachyarytmie komorowe, niedociśnienie, obrzęki, zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, bardzo rzadko z zagrażającymi życiu powikłaniami, patrz punkt 4.4), napady drgawkowe w tym napady <i>grand mal</i> (patrz punkt 4.4), omamy, zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi), niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych zgłaszanych po leczeniu innymi fluorochinolonomi, które mogą również wystąpić podczas leczenia moksyflokscyną: podwyższone ciśnienie śródczaszkowe (w tym guz rzekomy mózgu), 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 Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

## 4.9 Przedawkowanie

Nie zaleca się specyficznych środków zaradczych po przypadkowym przedawkowaniu. W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe. Z uwagi na możliwość wydłużenia odstępu QT konieczne jest monitorowanie zapisu EKG. Jednoczesne podanie węgla aktywowanego i moksyflokscyny w postaci doustnej lub dożylniej w dawce 400 mg prowadzi do zmniejszenia biodostępności leku o odpowiednio ponad 80% lub 20%. Wczesne zastosowanie węgla aktywowanego na etapie wchłaniania może być użyteczne, ponieważ zapobiega nadmiernemu wzrostowi ekspozycji na moksyflokscynę w przypadku doustnego przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chinolony przeciwbakteryjne - fluorochinolony, kod ATC: J01MA14

#### Mechanizm działania

Moksyflokscyna hamuje bakteryjne topoisomerazy typu II (gyrazę DNA i topoisomerazę IV), niezbędne do prawidłowego przebiegu procesów replikacji, transkrypcji i naprawy bakteryjnego DNA.

#### Farmakokinetyka/farmakodynamika

Fluorochinolony wywierają działanie bakteriobójcze w sposób zależny od stężenia. W badaniach właściwości farmakodynamicznych fluorochinolonów na zwierzęcych modelach zakażenia i w badaniach z udziałem ludzi wykazano, że podstawową determinantą skuteczności jest stosunek  $AUC_{24}/MIC$ .

#### Mechanizm powstawania oporności

Oporność na fluorochinolony może powstawać w wyniku mutacji gyrazy DNA i topoisomerazy IV. Inne mechanizmy mogą obejmować nadmierną ekspresję białek pomp usuwających lek z komórki, nieprzepuszczalność dla leku i ochronę białkową gyrazy DNA. Może występować oporność krzyżowa pomiędzy moksyfloksacyną a innymi fluorochinolonami.

Na aktywność moksyfloksacyny nie wpływają mechanizmy powstawania oporności swoiste dla leków przeciwbakteryjnych z innych grup.

#### Wartości graniczne

Następujące wartości graniczne zostały określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) dla Klinicznych Stężeń Granicznych MIC (wersja 8.1 ważna od 15.05.2018 r.):

	Wartości graniczne (MIC, mg/l)	
	Wrażliwy	Oporny
<b>Drobnoustrój</b>		
<i>Staphylococcus</i> spp. ( <i>S. aureus</i> , Coagulase-negative staphylococci)	0.25	0.25
<i>S. pneumoniae</i>	0.5	0.5
<i>Streptococcus</i> z grup A, B, C, G	0.5	0.5
<i>H. influenzae</i>	0.125	0.125
<i>M. catarrhalis</i>	0.25	0.25
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.25	0.25
<i>Viridans</i> group streptococci	IE	IE
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
<i>Neisseria meningitidis</i>	IE	IE
Gram-positive anaerobes except <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
<i>Clostridium difficile</i>	- <sup>1</sup>	- <sup>1</sup>
Gram-negative anaerobes	IE	IE



<i>Corynebacterium spp.</i>	0.5	0.5
<i>PK-PD (Non-species related) breakpoints*</i>	0.25	0.25

\* Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i są one niezależne od rozkładu MIC dla konkretnych gatunków. Można je zastosować tylko do gatunków, dla których nie ustalono swoistych wartości granicznych. Nie należy ich odnosić do gatunków, w przypadku których nie określono kryteriów interpretacji.  
Adnotacja "IE" oznacza, że nie ma wystarczających dowodów na to, że dany organizm lub grupa organizmów stanowi odpowiedni cel dla leczenia z zastosowaniem tego leku.  
<sup>1</sup>Nie stosowano w warunkach klinicznych. Można stosować wyłącznie do celów epidemiologicznych (ECOFF 4 mg/l).

### Wrażliwość drobnoustrojów

Częstość występowania oporności nabytej może być różna w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie, dlatego potrzebna jest lokalna informacja o oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. 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.

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>*,+</sup> <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupy B) Grupa <i>Streptococcus milleri</i> <sup>*</sup> ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> i <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>*</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>*</sup> (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>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>*</sup> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> <sup>*</sup>
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Prevotella spp.</i>
<u>„Inne” drobnoustroje</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> <sup>*</sup> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>*</sup>
<b>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <sup>*</sup> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>*</sup>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u>

<i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
<b>Gatunki z opornością wrodzoną</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<p>*Aktywność została dowiedziona w badaniach klinicznych.</p> <p>+W przypadku metycylinoopornych szczepów <i>S. aureus</i> istnieje zwiększone prawdopodobieństwo oporności na fluorochinolony. Podawano, że współczynnik oporności na moksyflokscynę wśród tych szczepów wynosi &gt; 50%.</p> <p>#Szczepy wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. extended spectrum beta-lactamases, ESBL) są również zwykle odporne na fluorochinolony.</p>

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i biodostępność

Po pojedynczym, trwającym 1 godzinę wlewie dożylnym dawki 400 mg na koniec infuzji obserwowano maksymalne stężenie w osoczu około 4,1 mg/L, czyli o około 26% większe w porównaniu z podaniem doustnym (3,1 mg/L). Wartość AUC około 39 mg·godz./L po podaniu dożylnym jest tylko nieco większa niż obserwowana po podaniu doustnym (35 mg·godz./L), co odpowiada bezwzględnej biodostępności wynoszącej około 91%.

Nie ma konieczności dostosowywania dawek dożylnej moksyflokscyny w zależności od wieku lub płci pacjentów.

Farmakokinetyka po podaniu pojedynczej dawki doustnej w zakresie 50 – 1200 mg, po podaniu pojedynczej dawki dożylnej do 600 mg oraz podczas podawania dawki doustnej do 600 mg raz na dobę przez 10 dni ma charakter liniowy.

### Dystrybucja

Moksyflokscyna szybko przedostaje się do przestrzeni pozanaczyniowej. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) wynosi około 2 l/kg. W doświadczeniach *in vitro* i *ex vivo* stwierdzono, że stopień związania z białkami wynosi około 40% – 42% i jest niezależny od stężenia leku. Moksyflokscyna wiąże się głównie z albuminami surowicy.

Lek osiągał maksymalne stężenie 5,4 mg/kg mc. i 20,7 mg/L (średnia geometryczna) odpowiednio w śluzówce oskrzeli i płynie powlekającym nabłonek dróg oddechowych 2,2 godz. po podaniu doustnym. Odpowiednie maksymalne stężenie w makrofagach pęcherzykowych wynosiło 56,7 mg/kg mc. W płynie pęcherzy skórnych obserwowano stężenie 1,75 mg/L 10 godz. po podaniu dożylnym. W płynie śródmiąższowym stwierdzono podobny przebieg zmian stężenia niezwiązanego leku w czasie, jak w osoczu, przy czym maksymalne stężenie niezwiązanego leku wynoszące 1,0 mg/L (średnia geometryczna) występowało około 1,8 godz. po podaniu dawki dożylnej.

### Metabolizm

Moksyflokscyna bierze udział w reakcjach II fazy metabolizmu wątrobowego i jest wydalana przez nerki (w około 40%) i z żółcią/kąłem (w około 60%) 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 metabolizmie oksydacyjnym.

### Eliminacja

Moksyfloksacyna jest eliminowana z osocza z okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym około 12 godzin. Średni pozorny klirens całkowity po podaniu dawki 400 mg wynosi od 179 do 246 mL/min. Po dożylnym wlewie dawki 400 mg odzysk niezmiennego leku z moczu wynosił około 22%, a z kału – około 26%. Odzysk dawki (w postaci niezmiennego leku i metabolitów) wynosił łącznie około 98% po podaniu dożylnym. Klirens nerkowy wynosił 24 – 53 mL/min, co oznacza częściowe kanalikowe wchłanianie zwrotne leku w nerkach. Jednoczesne podawanie moksyfloksacyny z ranitydyną lub probenecydem nie zmieniło klirensu nerkowego leku.

### Niewydolność nerek

Nie ma istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością nerek (w tym u osób z klirensem kreatyniny  $> 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.). Wraz ze zwiększającym się stopniem niewydolności nerek zwiększa się stężenie metabolitu M2 (glukuronidu) - nawet 2,5-krotnie (klirens kreatyniny wynoszący  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pc.).

### Niewydolność 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 zdrowych ochotników. W przypadku niewydolności wątroby zaobserwowano zwiększone stężenie metabolitu M1 w osoczu, zaś stężenie moksyfloksacyny porównywalne było z obserwowanym u zdrowych ochotników. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania moksyfloksacyny u pacjentów z niewydolnością wątroby jest niewystarczające.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W konwencjonalnych badaniach nad podawaniem dawek wielokrotnych moksyfloksacyna wykazywała toksyczność hematologiczną i wątrobową u gryzoni i innych zwierząt. U małp występowały objawy toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Objawy te obserwowano wyłącznie po zastosowaniu dużych dawek moksyfloksacyny lub po długotrwałym leczeniu.

U psów podawano doustnie duże dawki ( $\geq 60$  mg/kg mc.), po których stężenie w osoczu wynosiło  $\geq 20$  mg/L; powodowało to zmiany w elektroretinogramie, a w odosobnionych przypadkach atrofię siatkówki.

Po podaniu dożylnym objawy wskazujące na toksyczność ogólnoustrojową były najbardziej zaznaczone, gdy moksyfloksacynę podawano we wstrzyknięciu w bolusie (w dawce 45 mg/kg mc.), natomiast nie obserwowano ich, gdy moksyfloksacynę (w dawce 40 mg/kg mc.) podawano w postaci powolnej infuzji trwającej 50 minut.

Po wstrzyknięciach dotętnicznych obserwowano zmiany zapalne obejmujące okołotętnicze tkanki miękkie, co wskazuje na to, że należy unikać tej drogi podawania moksyfloksacyny.

Moksyfloksacyna wykazywała właściwości genotoksyczne w testach *in vitro* z użyciem bakterii lub komórek ssaków. Testy *in vivo* nie wykazały właściwości genotoksycznych moksyfloksacyny,

pomimo stosowania bardzo dużych dawek leku. W badaniach inicjacja-promocja, przeprowadzonych na szczurach, moksyflokscyna nie wykazywała właściwości rakotwórczych.

W badaniach *in vitro* moksyflokscyna wywierała wpływ na elektrofizjologię serca, który może powodować wydłużenie odstępu QT, szczególnie w dużym stężeniu.

Po podaniu dożylnym moksyflokscyny psom (w dawce 30 mg/kg mc. w infuzji trwającej 15, 30 lub 60 minut) stopień wydłużenia odstępu QT wyraźnie zależał od szybkości wlewu dożylnego, tj. im krótszy czas wlewu, tym bardziej zaznaczone było wydłużenie odstępu QT. Nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT po podawaniu dawki 30 mg/kg mc. we wlewie dożylnym trwającym 60 minut.

Badania dotyczące rozmnażania, przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach, wskazują, że moksyflokscyna przenika przez łożysko. Badania na szczurach (p.o. i i.v.) i małpach (p.o.) nie wykazały działań teratogennych lub zmniejszenia płodności po podawaniu moksyflokscyny. U króliczych płodów obserwowano nieznaczne zwiększenie przypadków występowania wad rozwojowych kręgow 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 mc., z osiągnięciem stężenia w osoczu mieszczącego 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 części potomstwa obu płci.

Po podaniu doustnym moksyflokscyny w dawce 500 mg/kg mc. obserwowano jej niewielki wpływ na morfologię plemników (oddzielenie głowy od ogona) u samców szczurzych; działania tego nie obserwowano po podaniu mniejszych dawek 100 mg/kg mc. i 20 mg/kg mc. Obserwacja ta nie powinna być istotna klinicznie, ponieważ dawka zalecana u ludzi jest dużo mniejsza niż dawka stosowana u szczurów, która wywierała wpływ na morfologię plemników.

Wiadomo, że chinolony, w tym moksyflokscyna, powodują uszkodzenie chrząstek w dużych stawach maziówkowych u niedojrzałych zwierząt.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek, glicyna, disodu edetynian, kwas solny (do ustalenia pH) i woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Następujące roztwory wykazują niezgodność farmaceutyczną z Moxifloxacin Noridem w roztworze do infuzji:

chlerek sodu w 10% i 20% roztworach  
dwuwęglan sodu w 4,2% i 8,4% roztworach

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

**Nieotwarta butelka: 3 lata**

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze poniżej 15°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

250 mL, butelki BFS z polipropylenu, z formowaną plastikową nakrętką, gumową (izoprenową, typu II, szarą) uszczelką i odrywającym pierścieniem zabezpieczającym, w pudełku tekturowym lub z plastikowymi nasadkami z osadzonymi elastomerami (twin porty).

Butelki 250 mL są dostępne w opakowaniach po 1, 5, 10 i 12 sztuk.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Następujące równocześnie podawane roztwory do infuzji uznano za zgodne z Moxifloxacin Noridem 400 mg, roztwór do infuzji:  
woda do wstrzykiwań, chlorek sodu 0.9%, jednomolowy chlorek sodu, glukoza 5%/10%/40%, ksylitol 20%, roztwór Ringera, złożony roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna, roztwór Ringera z mleczanami).

Moxifloxacin Noridem w postaci roztworu do infuzji nie należy podawać w równoczesnym wlewie z innymi lekami.

Nie stosować w przypadku obecności widocznych cząstek stałych w roztworze lub jego zmętnienia.

W niskiej temperaturze przechowywania może wytrącać się osad, który rozpuści się ponownie w temperaturze pokojowej. W związku z tym zaleca się, aby nie przechowywać roztworu do infuzji w temperaturze poniżej 15°C.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Noridem Enterprises Limited  
Evagorou & Makariou,  
Mitsi Building 3  
Office 115  
CY-1065 Nicosia  
Cypr

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22009

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2014-07-23 / 2018-09-24

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27/11/2020