

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Moloxin, 400 mg/250 ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do infuzji zawiera moksyfloksacyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1,6 mg moksyfloksacyny.

Każda butelka z 250 ml roztworu do infuzji zawiera moksyfloksacyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 400 mg moksyfloksacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1 ml roztworu do infuzji zawiera 0,14 mmola (3,2 mg) sodu.

250 ml roztworu do infuzji zawiera 35,3 mmola (811,9 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, jasnożółtawozielony roztwór, praktycznie bez stałych cząstek.

pH: 5,5-6,5

Osmolalność: 250-300 mosmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Moloxin jest wskazany w leczeniu:

- pozaszpitalnego zapalenia płuc
- powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej

Moksyfloksacynę można stosować tylko wówczas, jeśli uzna się, że nie jest właściwe zastosowanie innych leków przeciwbakteryjnych, zazwyczaj zalecanych do leczenia początkowego tych zakażeń.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 400 mg moksyfloksacyny, podawane raz na dobę w infuzji.

Leczenie rozpoczęte podawaniem leku w postaci dożylniej można kontynuować doustnym podawaniem tabletek zawierających 400 mg moksyfloksacyny, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

W badaniach klinicznych u większości pacjentów zmieniono drogę podania na doustną w ciągu 4 dni (w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc) lub 6 dni (w leczeniu powikłanego zakażenia skóry

i tkanki podskórnej). Zalecany całkowity czas trwania leczenia, dożylnego i doustnego, wynosi od 7 do 14 dni w pozaszpitalnym zapaleniu płuc i od 7 do 21 dni w powikłanym zakażeniu skóry i tkanki podskórnej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z małą masą ciała

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie moksyflokscyny u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu jest przeciwwskazane. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności moksyflokscyny w leczeniu dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Do podawania dożylnego; ciągła infuzja przez 60 minut (patrz także punkt 4.4).

Jeśli jest to wskazane ze względów medycznych, roztwór do infuzji można podawać przez dren „T”, razem ze zgodnymi 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 okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci w wieku poniżej 18 lat.
- Pacjenci, u których w wywiadzie stwierdzono choroby ścięgien, występujące w związku z leczeniem chinolonami.

Zarówno w badaniach nieklinicznych, jak i u ludzi po podaniu moksyflokscyny zaobserwowano 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;
- zaburzoną równowagą elektrolitową, zwłaszcza nieskorygowaną hipokaliemią;
- istotną klinicznie bradykardią;
- istotną klinicznie 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, moksyflokscyna jest także przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) oraz u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz przekracza pięciokrotnie górną granicę normy (GGN).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Wydłużenie odstępu QTc i objawy kliniczne mogące wiązać się z wydłużeniem odstępu QTc

U niektórych pacjentów stosowanie moksyflokscyny może powodować wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie. Wydłużenie odstępu QT może zwiększać się wraz ze wzrostem stężenia w osoczu, na skutek szybkiej infuzji dożylniej. Dlatego infuzji nie należy podawać krócej niż przez zalecane 60 minut i nie przekraczać podawanej dożylnie dawki 400 mg raz na dobę. Więcej szczegółów znajduje się poniżej, patrz także punkty 4.3 i 4.5.

Stosowanie moksyflokscyny należy przerwać, jeśli w trakcie leczenia wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy, które mogą być związane z zaburzeniami rytmu serca, widocznymi lub niewidocznymi w zapisie EKG.

Należy zachować ostrożność stosując moksyflokscynę u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca (np. ostre niedokrwienie mięśnia sercowego), ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowych (w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*) i zatrzymania akcji serca. Patrz także punkt 4.3 i 4.5.

Należy zachować ostrożność stosując moksyflokscynę u pacjentów przyjmujących inne leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu we krwi. Patrz także punkt 4.3 i 4.5.

Należy zachować ostrożność stosując moksyflokscynę u pacjentów przyjmujących leki, które mogą powodować istotną klinicznie bradykardię. Patrz także punkt 4.3.

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności stosując moksyflokscynę u kobiet i u pacjentów w podeszłym wieku, gdyż u pacjentów z tych grup występuje większa wrażliwość na skutki wydłużenia odstępu QTc.

Reakcje nadwrażliwości i reakcje alergiczne

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu moksyflokscyny zgłaszano przypadki zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu, mogącego prowadzić do niewydolności wątroby (w tym ze skutkiem śmiertelnym) (patrz punkt 4.8). Pacjentowi należy doradzić, aby przed zastosowaniem kolejnej dawki produktu leczniczego Moloxin skontaktował się z lekarzem, jeśli zaobserwuje 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 (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 skłonnością do wystąpienia drgawek

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

Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane leku

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

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, notowano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezję, niedoczulicę, zaburzenie czucia lub osłabienie. Aby zapobiec potencjalnie nieodwracalnym stanom, pacjentom leczonym moksyflokscyną należy zalecić, aby przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego poinformowali lekarza, jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, uczucie palenia, mrowienia, zdrętwienia lub osłabienia (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). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać stosowanie moksyflokscyny i zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania moksyflokscyny u pacjentów, u których w wywiadzie występowały psychoza lub choroby psychiczne.

Biegunka, w tym zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków

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

Pacjenci z miastenią

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

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

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

Tętniak aorty i rozwarstwienie aorty

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 rozpoznanym tętniakiem 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Zaburzenia widzenia

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

Dysglikemia

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

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Chinolony wywołują reakcje nadwrażliwości na światło. Jednakże badania wykazały, że występuje małe ryzyko wywołania nadwrażliwości na światło przez moksyfloksacynę. Niemniej jednak zaleca się, aby pacjenci przyjmujący moksyfloksacynę unikali zarówno naświetlania promieniami UV pochodzącymi ze sztucznych źródeł, jak i działania długotrwałego i (lub) silnego światła słonecznego.

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

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

Zapalenie tkanki okołotętniczej

Moksyfloksacyna w postaci roztworu do infuzji jest przeznaczona wyłącznie do podawania dożylnego. Należy unikać podawania dotętniczego, gdyż z badań nieklinicznych wynika, że może to prowadzić do zapalenia tkanki okołotętniczej.

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

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

Wpływ na testy biologiczne

Leczenie moksyfloksacyną może zakłócać testy wykrywające *Mycobacterium spp.*, hamując wzrost prątków i powodując fałszywie ujemne posiewu próbek pobranych od pacjentów otrzymujących moksyfloksacynę.

Pacjenci z zakażeniami wywołanymi przez wielooporne szczepy gronkowca złocistego

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

Dzieci i młodzież

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

Moloxin zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera 812 mg sodu w 250 ml roztworu, co stanowi 40,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi lekami

Nie można wykluczyć, że moksyfloksacyna i inne leki, mogące wydłużać odstęp QT, mają addycyjny wpływ na wydłużenie odstępu QT. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*. Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie moksyfloksacyny razem z wymienionymi poniżej lekami (patrz także punkt 4.3):

- leki przeciwartmyczne klasy IA (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyli);
- leki przeciwpowietyczne (np. fenotiazyny, 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 leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu [np. leki moczopędne pętłowe lub tiazydowe, leki przeczyszczające i wlewy doodbytnicze (duże dawki), glikokortykosteroidy, amfoterycyna B] lub leki, które związane są z wystąpieniem istotnej klinicznie bradykardii.

Po wielokrotnym podaniu zdrowym ochotnikom, przyjmującym jednocześnie moksyfloksacynę i digoksynę, zaobserwowano zwiększenie maksymalnego stężenia (C_{max}) digoksyny w osoczu (o około 30%), bez wpływu na wartości pola pod krzywą (AUC) ani na najmniejsze stężenia występujące między dawkami. Szczególne środki ostrożności nie są konieczne podczas stosowania z digoksyną.

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

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

Zmiany wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio)

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

Badania kliniczne wykazały, że nie występują interakcje moksyfloksacyny podczas jednoczesnego stosowania moksyfloksacyny z: ranitydyną, probenecydem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, produktami zawierającymi wapń, morfiną podawaną pozajelitowo, teofiliną, cyklosporyną ani itrakonazolem.

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

Interakcje z żywnością

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania moksyfloksacyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie stosować moksyfloksacyny u kobiet w ciąży, ze względu na wykazane doświadczalnie ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony chrząstek obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt i odwracalne uszkodzenia stawów opisywane u dzieci leczonych niektórymi fluorochinolonomi (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu moksyfloksacyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże fluorochinolony, w tym moksyfloksacyna, mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i sprawność psychofizyczną ze względu na objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. zawroty głowy, ostra, przemijająca utrata 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 przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu moksyflokscyny podawanej w dawce 400 mg na dobę, dożylnie lub doustnie [podanie wyłącznie dożylne, sekwencyjne (dożylne i doustne) i doustne], uszeregowane wg częstości występowania, zebrano w poniższej tabeli.

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

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

Częstość określono następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	nadkażenia spowodowane opornymi bakteriami lub grzybami, np. kandydozy jamy ustnej lub pochwy				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, trombocytoza, eozynofilia, wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie wskaźnika INR)		zwiększenie stężenia protrombiny (zmniejszenie wskaźnika INR), agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz punkt 4.4)	anafilaksja, w tym wstrząs bardzo rzadko zagrażający życiu (patrz punkt 4.4), obrzęki alergiczne, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani, mogący zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia endokrynologiczne				zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH)	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperlipidemia	hiperglikemia, hiperurykemia	hipoglikemia, śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia psychiczne*		reakcje lękowe, nadaktywność psychoruchowa, pobudzenie	chwiejność emocjonalna, depresja (bardzo rzadko mogąca prowadzić do zachowań autoagresywnych, takich jak: wyobrażenia lub myśli samobójcze lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4), omamy, majaczenie	depersonalizacja, reakcje psychotyczne (mogące prowadzić do zachowań autoagresywnych, takich jak: wyobrażenia lub myśli samobójcze lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia układu nerwowego*	ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	parestezje i dyzestezje, zaburzenia smaku (w tym bardzo rzadko utrata smaku), splątanie i dezorientacja, zaburzenia snu (zazwyczaj bezsenność), drżenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, senność	hipoestezja, zaburzenia węchu (w tym brak węchu), niezwykle sny, zaburzenia koordynacji (w tym zaburzenia chodu na skutek zawrotów głowy), drgawki, w tym duży napad padaczkowy (patrz punkt 4.4), zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, amnezja, neuropatia obwodowa i polineuropatia	hiperestezja	
Zaburzenia oka*		zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie oraz zamglone widzenie (szczególnie w powiązaniu z objawami ze strony OUN, patrz punkt 4.4)		przemijająca utrata widzenia (szczególnie w przebiegu reakcji ze strony OUN, patrz punkty 4.4 i 4.7)	
Zaburzenia ucha i błędnika*			szumy uszne, zaburzenia słuchu, w tym głuchota (zwykle przemijające)		
Zaburzenia serca	wydłużenie odstępu QT u pacjentów z hipokaliemią (patrz punkty 4.3 i 4.4)	wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, migotanie przedsionków, dławica piersiowa	tachyarytmie komorowe, omdlenie (tj. nagła i krótkotrwała utrata przytomności)	niespecyficzne arytmie, <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), zatrzymanie akcji serca (patrz punkt 4.4)	

Zaburzenia naczyniowe		rozszerzenie naczyń krwionośnych	nadciśnienie, niedociśnienie	zapalenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność (w tym napady astmy)			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, biegunka	zmniejszenie łaknienia i ilości spożywanych pokarmów, zaparcie, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zapalenie błony śluzowej żołądka, zwiększenie aktywności amylazy	dysfagia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, bardzo rzadko z zagrażającymi życiu powikłaniami, patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej), zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy	żółtaczka, zapalenie wątroby (zwykle z zastojem żółci)	zapalenie wątroby o piorunującym przebiegu mogące prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (w tym do zgonu, patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka, pokrzywka, sucha skóra		pęcherzowe reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (mogące zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)	ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*		bóle stawów, bóle mięśni	zapalenie ścięgien (patrz punkt 4.4), kurcze mięśni, drżenie mięśni, osłabienie mięśni	zerwanie ścięgna (patrz punkt 4.4), zapalenie stawów, sztywność mięśni nasilenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	rabdomioliza

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		odwodnienie	zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny), niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	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, zapalenie żył (zakrzepowe) w miejscu infuzji	obrzęki		

* W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz narządy zmysłów (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgna, 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).

Następujące działania niepożądane występowały z większą częstością w podgrupie pacjentów otrzymujących moksyfloksacynę dożylnie, bez względu na to, czy następnie przyjmowali moksyfloksacynę doustnie, czy nie.

Często: zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy.

Niezbyt często: tachyarytmie komorowe, niedociśnienie tętnicze, obrzęk, zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, bardzo rzadko związane z niebezpiecznymi dla życia powikłaniami, patrz punkt 4.4), drgawki, w tym duże napady padaczkowe (patrz punkt 4.4), omamy, zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania innych fluorochinolonów zanotowano bardzo rzadko następujące działania niepożądane, które mogą wystąpić również podczas stosowania moksyfloksacyny: 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 ma specyficznych środków zaradczych zalecanych po przypadkowym przedawkowaniu. W razie zatrucia należy stosować leczenie objawowe. Należy kontrolować EKG, gdyż może wystąpić wydłużenie odstępu QTc. Jednoczesne podanie węgla aktywnego i moksyfloksacyny w postaci doustnej lub dożylniej w dawce 400 mg prowadzi do zmniejszenia jej biodostępności o odpowiednio ponad 80% i 20%. Wczesne zastosowanie węgla aktywnego na etapie wchłaniania może być użyteczne, ponieważ zapobiega nadmiernemu wzrostowi narażenia na moksyfloksacynę po doustnym przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Moksyfloksacyna hamuje wpływ na obie bakteryjne topoisomerazy typu II (gyrazę DNA i topoisomerazę IV), które są niezbędne do prawidłowego przebiegu procesów replikacji, transkrypcji i naprawy bakteryjnego DNA.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Działanie bakteriobójcze fluorochinolonów zależy od ich stężenia. Badania farmakodynamiki fluorochinolonów u zwierząt zakażonych i u ludzi wykazały, że podstawowym czynnikiem determinującym skuteczność jest stosunek AUC₂₄/MIC (minimalne stężenia hamujące).

Mechanizmy oporności

Na oporność na fluorochinolony może mieć wpływ mutacja gyrazy DNA i topoisomerazy IV. Do innych mechanizmów należą mechanizm aktywnego usuwania z komórki, nieprzepuszczalność i pośredniczona przez białka ochrona gyrazy DNA. Należy spodziewać się zjawiska oporności krzyżowej między moksyfloksacyną i innymi fluorochinolonami.

Mechanizmy oporności charakterystyczne dla innych grup leków przeciwbakteryjnych nie wpływają na aktywność moksyfloksacyny.

Wartości graniczne

Określone przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC moksyfloksacyny oraz wartości graniczne stref zahamowania wzrostu drobnoustrojów w metodzie dyfuzyjno-krażkowej (stan na 01.01.2015 r.):

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,5 mg/l ≥24 mm	>1 mg/l <21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,5 mg/l ≥22 mm	>0,5 mg/l <22 mm
<i>Streptococcus</i> z grupy A, B, C, G	≤0,5 mg/l ≥18 mm	>1 mg/l <15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤0,5 mg/l ≥25 mm	>0,5 mg/l <25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤0,5 mg/l ≥23 mm	>0,5 mg/l <23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5 mg/l ≥20 mm	>1 mg/l <17 mm

Wartości graniczne stężeń niezwiązane z gatunkiem bakterii*	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
* Wartości graniczne stężeń, niezwiązane z gatunkiem, ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych i są one niezależne od rozkładu MIC dla konkretnych gatunków. Wartości te można zastosować tylko do gatunków, dla których nie ustalono swoistych wartości stężeń granicznych. Nie należy ich odnosić do gatunków, dla których kryteria oceny muszą dopiero zostać ustalone.		

Wrażliwość mikrobiologiczna

Oporność nabyta niektórych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu wyizolowania danego drobnoustroju. Dlatego też należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące oporności, zwłaszcza 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 leczeniu niektórych zakażeń może budzić wątpliwość.

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B) Grupa <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> i <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grupa A) Grupa <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Prevotella spp.</i>
<u>Inne</u> <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Tlenowe bakterie 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> *
Gatunki o oporności naturalnej
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Skuteczność została dowiedziona w badaniach klinicznych. ⁺ Wśród metycylinoopornych szczepów <i>S. aureus</i> występuje wysokie prawdopodobieństwo oporności na fluorochinolony. Wśród metycylinoopornych szczepów <i>S. aureus</i> odnotowano współczynnik oporności na moksyflokscynę >50%. [#] Szczepy wytwarzające β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, ang. Extended-Spectrum Beta-Lactamases) są zwykle odporne także na fluorochinolony.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg w trwającej godzinę infuzji, maksymalne stężenie w surowicy obserwowano na zakończenie infuzji. Wynosiło ono około 4,1 mg/l, czyli było o około 26% większe niż to, które obserwuje się po podaniu doustnym (3,1 mg/l). Wartość AUC wynosząca około 39 mg·h/l po podaniu dożylnym jest tylko niewiele większa, niż obserwowana po podaniu doustnym (35mg·h/l), zgodnie z całkowitą biodostępnością wynoszącą około 91%.

U pacjentów nie ma konieczności modyfikacji dawki moksyflokscyny podanej dożylnie w zależności do wieku oraz płci.

Farmakokinetyka moksyflokscyny ma przebieg liniowy po podaniu doustnym pojedynczej dawki w zakresie 50-1200 mg, po podaniu dożylnym w pojedynczej dawce do 600 mg oraz podczas podawania do 600 mg raz na dobę przez 10 dni.

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 wiązanie z białkami wynosi około 40-42% i nie zależy od stężenia leku. Moksyflokscyna wiąże się głównie z albuminami surowicy.

Maksymalne stężenia 5,4 mg/kg i 20,7 mg/l (średnia geometryczna), odpowiednio w błonie śluzowej oskrzeli i płynie powlekającym nabłonek oddechowy, występowały po 2,2 godziny od podania dawki doustnej. Analogiczne maksymalne stężenie w makrofagach pęcherzykowych wynosiło 56,7 mg/kg. W płynie pęcherzy skórnych obserwowano stężenia 1,75 mg/l po 10 godzinach od podania dożylnego. Stwierdzono, że zmiana w czasie stężeń niezwiązanej moksyflokscyny w płynie śródmiąższowym przebiega podobnie jak w osoczu, z maksymalnym stężeniem niezwiązanego leku wynoszącym 1,0 mg/l (średnia geometryczna) występującym około 1,8 godziny po podaniu dożylnym.

Metabolizm

Moksyflokscyna bierze udział w reakcjach II fazy metabolizmu wątrobowego i jest wydalana przez nerki (około 40%) oraz z żółcią w kale (około 60%) w postaci niezmienionej, a także w postaci siarczanu (M1) i glukuronidu (M2). Metabolity M1 i M2 są jedynymi, mającymi znaczenie metabolitami u ludzi; oba są nieczynne mikrobiologicznie.

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

Eliminacja

Średni okres półtrwania moksyflokscyny w osoczu wynosi około 12 godzin. Klirens całkowity po podaniu dawki 400 mg wynosi od 179 do 246 ml/min. Po podaniu dożylnym 400 mg moksyflokscyny, około 22% leku w postaci niezmienionej stwierdza się w moczu, a około 26% w kale. Po podaniu dożylnym całkowity odzysk leku (w postaci niezmienionej i jego metabolitów) wynosi około 98%. Klirens nerkowy wynosi 24-53 ml/min, co oznacza częściowe kanalikowe wchłanianie zwrotne leku w nerkach. Jednoczesne podawanie moksyflokscyny z ranitydyną lub probenecydem nie zmieniło klirensu nerkowego macierzystego leku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością nerek (w tym u osób z klirensiem kreatyniny >20 ml/min/1,73 m² pc.). Wraz ze stopniem niewydolności nerek zwiększa się stężenie metabolitu M2 (glukuronidu) - nawet 2,5-krotnie (klirens kreatyniny wynoszący <30 ml/min/1,73 m² pc.).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badań farmakokinetycznych przeprowadzonych do tej pory u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień A lub B w klasyfikacji Childa-Pugha) nie jest możliwe określenie, czy występują jakiekolwiek różnice w stosunku do osób zdrowych. Zaburzenia czynności wątroby wiązały się z większym stężeniem metabolitu M1 w osoczu, podczas gdy ogólny wpływ moksyfloksacyny na organizm był porównywalny do obserwowanego u zdrowych ochotników. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania moksyfloksacyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest niewystarczające.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach konwencjonalnych z powtarzalną dawką moksyfloksacyny zaobserwowano toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy i wątrobę u gryzoni i nie gryzoni. U małp wystąpiły objawy toksycznego działania na OUN. Objawy te obserwowano wyłącznie po zastosowaniu dużych dawek moksyfloksacyny lub po długotrwałym leczeniu.

U psów podawane doustnie duże dawki (≥ 60 mg/kg mc.), po których stężenie w osoczu wynosi ≥ 20 mg/l, powodowały zmiany w elektretinogramie i w odosobnionych przypadkach atrofię siatkówki.

Po podaniu dożylnym moksyfloksacyny, objawy wskazujące na ogólną toksyczność były najwyraźniejsze, gdy moksyfloksacynę (45 mg/kg mc.) podawano w szybkim wstrzyknięciu (bolus), ale nie były obserwowane, gdy moksyfloksacynę (40 mg/kg mc.) podawano w powolnej infuzji dłuższej niż 50 minut.

Po dotętnicznym podaniu moksyfloksacyny obserwowano zmiany zapalne w okołotętnicznej tkance miękkiej, co świadczy o konieczności unikania podawania moksyfloksacyny tą drogą.

Moksyfloksacyna wykazała właściwości genotoksyczne w testach *in vitro*, przeprowadzonych z zastosowaniem bakterii lub hodowli komórek ssaków. Testy *in vivo* nie wykazały właściwości genotoksycznych moksyfloksacyny, mimo że stosowano bardzo duże dawki moksyfloksacyny. W badaniach inicjacja-promocja, przeprowadzonych na szczurach, moksyfloksacyna nie była kancerogenna.

Badania *in vitro* ujawniły, że moksyfloksacyna wpływa na czynność elektrofizjologiczną serca, wydłużając odstęp QT (choć tylko przy dużych stężeniach).

Po dożylnym podaniu moksyfloksacyny psom (30 mg/kg mc. w infuzji podawanej przez 15, 30 lub 60 minut) stopień wydłużenia odstępu QT wyraźnie zależał od szybkości podawania moksyfloksacyny, tj. im krótszy był czas, tym większe wydłużenie odstępu QT. Nie obserwowano wydłużenia odstępu QT, jeśli dawkę 30 mg/kg mc. podawano w infuzji trwającej 60 minut.

Badania dotyczące rozmnażania, przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach, wskazują, że moksyfloksacyna przenika przez łożysko. Badania na szczurach (*p.o.* i *i.v.*) i małpach (*p.o.*) nie wykazały działania teratogennego ani zaburzeń płodności na skutek podawania moksyfloksacyny. U króliczych płodów obserwowano nieznaczne zwiększenie liczby przypadków wad rozwojowych kręgów i żeber, ale tylko po podaniu dawce 20 mg/kg mc. *i.v.*, co było związane z ciężką toksycznością u samic. U małp i królików stężenia w surowicy, będące na poziomie stężeń terapeutycznych u ludzi, powodowały zwiększenie liczby poronień.

Chinolony, w tym moksyfloksacyna, powodują uszkodzenie chrząstek w dużych, obciążonych stawach u niedojrzałych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu mleczan, roztwór
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Następujące roztwory wykazują niezgodność z moksyflokscyną w postaci roztworu do infuzji:

- 10% (100 mg/ml) i 20% (200 mg/ml) roztwór chlorku sodu;
- 4,2% (42 mg/ml) i 8,4% (84 mg/ml) roztwór wodorowęglanu sodu.

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

6.3 Okres ważności

5 lat

Zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z bezbarwnego szkła (typu II) zawierająca 250 ml roztworu, z korkiem z gumy chlorobutylo/butyłowej (pokrytym kopolimerem etylenu z tertafluoroetylenem) i aluminiowym wieczkiem i plastikową nakładką typu tear-off.

Każda butelka zawiera 250 ml roztworu do infuzji.

Opakowania: 1, 5 i 10 butelek w tekturowym opakowaniu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tylko do jednorazowego użycia. Niezużyty roztwór należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Następujące roztwory do infuzji są uznane za zgodne z moksyflokscyną, 400 mg/250 ml, roztwór do infuzji:

- woda do wstrzykiwań,
- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu,
- 1 molarny (1 mol/ml) roztwór chlorku sodu,
- 5% (50 mg/ml), 10% (100 mg/ml), 40% (400 mg/ml) roztwór glukozy,
- 20% (200 mg/ml) roztwór ksylitolu,
- roztwór Ringera,
- złożony roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna, roztwór Ringera z mleczanami).

Moksyflokscyny w roztworze do infuzji nie należy podawać z innymi lekami.

Nie stosować roztworu, jeżeli występują w nim jakiegokolwiek widoczne cząstki lub jeżeli jest on mętny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23115

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.04.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO