CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kimoks, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg moksyfloksacyny (*Moxifloxacinum*) w postaci moksyfloksacyny chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: żółcień pomarańczowa (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Podłużne, obustronnie wypukłe, bladopomarańczowe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.
Linia podziału na tabletce ułatwia tylko rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.
Wymiary każdej tabletki wynoszą około 20 mm x 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kimoks stosuje się u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, w leczeniu wymienionych niżej zakażeń bakteryjnych, wywołanych przez bakterie wrażliwe na moksyfloksacynę (patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1).

W następujących wskazaniach moksyfloksacynę można stosować tylko wówczas, jeśli uzna się, że nie jest właściwe zastosowanie innych leków przeciwbakteryjnych, zalecanych w poniższych zakażeniach:
- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane).
- Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane).

W następujących wskazaniach moksyfloksacynę można stosować tylko wówczas, jeśli uzna się, że nie jest właściwe zastosowanie innych leków przeciwbakteryjnych, zalecanych w poniższych zakażeniach jako leki pierwszego rzutu lub jeżeli po ich zastosowaniu zakażenie to nie ustąpiło:
- Pozaszpitalne zapalenie płuc, oprócz ciężkich przypadków.
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu (m.in. zakażenia górnego odcinka żeńskich dróg rodnych, w tym zapalenie jajowodów i zapalenie błony śluzowej macicy), przebiegające bez ropnia jajowodowo-jajnikowego ani ropnia w miednicy mniejszej.

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

Kimoks można stosować w następujących wskazaniach, w celu zakończenia leczenia pacjentów, u których nastąpiła poprawa podczas początkowego leczenia moksyfloksacyną podawaną dożylnie:
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej.

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

Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie (dorośli)
Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana 400 mg raz na dobę.

Zaburzenie czynności nerek lub wątroby
Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii, np. hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (więcej szczegółów patrz punkt 5.2).

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

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

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

Sposób podawania
Tabletkę powlekaną należy połknąć w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

Czas trwania leczenia
Kimoks należy stosować przez następujący czas:
- zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli 5-10 dni
- pozaszpitalne zapalenie płuc 10 dni
- ostre bakteryjne zapalenie zatok 7 dni
- zapalenie narządów miednicy mniejszej o niewielkim i umiarkowanym nasileniu 14 dni

Kimoks podczas badań klinicznych stosowano przez okres do 14 dni.

Terapia sekwencyjna (leczenie dożylne, a następnie doustne)
W badaniach klinicznych z terapią sekwencyjną u większości pacjentów zmieniono drogę podania leku z dożylnej na doustną w ciągu 4 dni (pozaszpitalne zapalenie płuc) lub 6 dni (powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej). Zalecany, całkowity czas trwania leczenia dożylnego i doustnego wynosi 7-14 dni u pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc oraz 7-21 dni u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanki podskórnej.
Nie należy zwiększać zalecanej dawki (400 mg raz na dobę) ani wydłużać czasu trwania leczenia.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, 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 przedklinicznych, jak i u ludzi obserwowano po podawaniu moksyfloksacyny zmiany w elektrokardiogramie w postaci wydłużenia odstępu QT. W związku z tym, ze względów bezpieczeństwa, moksyfloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:
- wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza nieskorygowaną hipokaliemią;
- bradykardią o znaczeniu klinicznym;
- istotną klinicznie niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;
- objawowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie.

Moksyfloksacyny nie należy stosować równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT (patrz także punkt 4.5).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Przed rozpoczęciem leczenia moksyfloksacyną, szczególnie lżejszych zakażeń, należy rozważyć stosunek korzyści z zastosowania produktu leczniczego do ryzyka opisanego w niniejszym punkcie.

<u>Wydłużenie odstępu QTc i objawy kliniczne potencjalnie z tym związane</u>
U niektórych pacjentów moksyfloksacyna powodowała wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie. Przeprowadzona analiza zapisów EKG, wykonywanych w czasie trwania badań klinicznych, wykazała po podaniu moksyfloksacyny wydłużenie odstępu QTc o 6 ms ± 26 ms, 1,4% w porównaniu do wartości początkowej.

U kobiet jest tendencja do występowania dłuższego niż u mężczyzn odstępu QTc i w związku z tym, mogą być one bardziej wrażliwe na produkty, które wydłużają odstęp QTc. Także pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na związane ze stosowaniem leków zmiany w długości odstępu QT. Należy zachować ostrożność podając pacjentom przyjmującym moksyfloksacynę produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie potasu we krwi (patrz również punkty 4.3 i 4.5).

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

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
Po podaniu moksyfloksacyny notowano 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 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 skórne działania niepożądane
W związku ze stosowaniem moksyfloksacyny notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis, znane również jako zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP, ang. acute generalized exanthematous pustulosis), które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon (patrz punkt 4.8). Podczas przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych oraz należy ściśle go obserwować. W razie pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie moksyfloksacyny i rozważyć alternatywną metodę leczenia. Nie należy nigdy ponownie rozpoczynać leczenia moksyfloksacyną, jeżeli w związku ze stosowaniem moksyfloksacyny u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub AGEP.

Pacjenci ze skłonnością do wystąpienia drgawek
Wiadomo, że chinolony mogą wywoływać drgawki. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego lub jeśli występują inne czynniki ryzyka, które mogą predysponować do wystąpienia drgawek lub obniżać próg

drgawkowy. Jeśli wystąpią drgawki, należy przerwać podawanie moksyfloksacyny i zastosować odpowiednie leczenie.

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

Neuropatia obwodowa
U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, w tym moksyfloksacynę, notowano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym moksyfloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza prowadzącego, jeżeli wystąpią u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, uczucie palenia, mrowienia, zdrętwienia lub osłabienia, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnych stanów (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne
Reakcje psychiczne mogą wystąpić nawet po pierwszym podaniu chinolonów, w tym moksyfloksacyny. 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 moksyfloksacyny i zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania moksyfloksacyny u pacjentów, u których w wywiadzie występowały psychozy lub choroby psychiczne.

Biegunka i zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków
Podczas stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania, w tym moksyfloksacyny, notowano występowanie biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków (AAD, ang. antibiotic associated diarrhoea) i zapalenia jelita grubego związanego ze stosowaniem antybiotyków (AAC, ang. antibiotic associated colitis), w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i biegunka wywołana przez *Clostridium difficile*. Nasilenie tych stanów może obejmować zakres od lekkiej biegunki do zapalenia jelita grubego zakończonego zgonem. Należy to uwzględnić, przeprowadzając rozpoznanie różnicowe u pacjentów, u których w czasie lub po zakończeniu leczenia moksyfloksacyną wystąpiła ciężka biegunka. W przypadku podejrzenia AAD lub AAC, należy przerwać podawanie leku przeciwbakteryjnego, w tym moksyfloksacyny, 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 (patrz punkty 4.3 i 4.8). Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u starszych pacjentów, 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 (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien nie należy stosować kortykosteroidów.

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

Z tego względu, fluorochinolony należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków lub wrodzoną chorobę zastawki serca, lub u pacjentów z wcześniej rozpoznanym tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty albo z chorobą zastawki serca, lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do:
- występowania zarówno tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty jak i niedomykalności zastawki serca (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana lub zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo
- występowania tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty (np. zaburzenia naczyniowe, takie jak zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca tętnic czy zespół Sjögrena) lub dodatkowo
- występowania niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdzia).

Ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz ich pęknięcia może być również zwiększone u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły bólu 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 wystąpienia ostrych duszności, pojawienia się kołatania serca lub obrzęku jamy brzusznej czy kończyn dolnych.
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów w podeszłym wieku, u których występują zaburzenia czynności nerek, należy stosować moksyfloksacynę z ostrożnością, zwłaszcza, jeśli nie można zapewnić odpowiedniej podaży płynów, gdyż odwodnienie zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności nerek.

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

Dysglikemia

Podobnie jak w przypadku wszystkich chinolonów, podczas stosowania moksyfloksacyny opisywano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym zarówno hipoglikemię, jak i hiperglikemię (patrz punkt 4.8). Występowała głównie u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą, leczonych moksyfloksacyną, poddawanych jednoczesnemu leczeniu doustnym lekiem hipoglikemizującym (np. sulfonylomocznik) albo 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 podczas stosowania moksyfloksacyny występuje małe ryzyko nadwrażliwości na światło.
Niemniej jednak zaleca się, aby pacjenci przyjmujący moksyfloksacynę unikali zarówno naświetlania promieniami UV pochodzącymi ze sztucznych źródeł, jak i działania długotrwałego i (lub) silnego światła słonecznego.

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

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

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

Ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich
Skuteczność kliniczna moksyfloksacyny w leczeniu ciężkich zakażeń pooparzeniowych, zapalenia powięzi i zakażeń stopy cukrzycowej z zapaleniem szpiku kostnego nie została ustalona.

Wpływ na testy biologiczne
Leczenie moksyfloksacyną może zaburzać badanie wykonywane w celu wykrycia *Mycobacterium spp*., hamując wzrost prątków i powodując fałszywe ujemne wyniki 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. Methicyllin -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).

Produkt leczniczy Kimoks zawiera barwnik żółcień pomarańczową (E110): może powodować reakcje alergiczne.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Nie można wykluczyć addycyjnego działania na wydłużenie odstępu QT przez moksyfloksacynę oraz innych produktów leczniczych, które mogą wydłużyć odstęp QT. Działanie to może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym typu *torsade de pointes*. Dlatego też, moksyfloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów przyjmujących którykolwiek z poniższych produktów leczniczych (patrz także punkt 4.3):

- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid)
- leki przeciwpsychotyczne (np. fenotiazyny, pimozyd, sertindol, haloperydol, sultopryd)
- trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
- niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sakwinawir, sparfloksacyna, erytromycyna i.v., pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe (terfenadyna, astemizol, mizolastyna)
- inne (cyzapryd, winkamina i.v., beprydyl, difemanil).

Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu [np. diuretyki pętlowe i tiazydowe, leki przeczyszczające i wlewy doodbytnicze (duże dawki), kortykosteroidy, amfoterycyna B] lub leki, które związane są z wystąpieniem istotnej klinicznie bradykardii.

Należy zachować około 6-godzinny odstęp między przyjmowaniem moksyfloksacyny i preparatów, w skład których wchodzą związki dwu- lub trójwartościowych kationów (np. środki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez lub glin, didanozyna w postaci tabletek, sukralfat oraz preparaty zawierające żelazo lub cynk).

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

Po wielokrotnym podawaniu zdrowym ochotnikom, przyjmującym jednocześnie moksyfloksacynę i digoksynę, zaobserwowano zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) digoksyny w osoczu (o około 30%), bez wpływu na wartości pola pod krzywą (AUC) lub najniższe stężenia występujące między dawkami. Nie są konieczne szczególne środki ostrożności 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 hipoglikemii. 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 zwiększenie aktywności 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 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 podczas jednoczesnego stosowania moksyfloksacyny z: ranitydyną, probenecydem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, preparatami wapnia, morfiną podawaną parenteralnie, teofiliną, cyklosporyną lub itrakonazolem.

Dane z badań *in vitro* nad układem ludzkich enzymów związanych z cytochromem P450 potwierdzały 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
Bezpieczeństwo stosowania moksyfloksacyny podczas ciąży nie zostało określone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi. W związku z wykazanym doświadczalnie ryzykiem uszkodzenia chrząstek obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt i odwracalnego uszkodzenia stawu u dzieci leczonych niektórymi fluorochinolonami, moksyfloksacyny nie należy stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią
Nie ma dostępnych danych dotyczących kobiet w okresie laktacji lub karmienia piersią. Dane przedkliniczne wskazują, że moksyfloksacyna w małych ilościach przenika do mleka matki. Brak danych dotyczących ludzi. W związku z wykazanym doświadczalnie ryzykiem uszkodzenia chrząstek obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia moksyfloksacyną (patrz punkt 4.3).

Płodność
Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazują ujemnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem moksyfloksacyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże fluorochinolony, również moksyfloksacyna, mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwania 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 obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Objawy niepożądane obserwowane we wszystkich badaniach klinicznych i pochodzące z raportów po dopuszczeniu do obrotu moksyfloksacyną 400 mg (leczenie doustne i sekwencyjne), uszeregowane wg. częstości występowania, zebrano w poniższej tabeli.

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. Częstość występowania określono w następujący sposób:

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

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nadkażenia spowodowane opornymi bakteriami lub grzybami, np. kandydozy jamy ustnej lub pochwy				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość Leukopenia (leukopenie) Neutropenia Trombocytopenia Trombocytoza Eozynofilia Wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie wskaźnika INR)		Zwiększenie stężenia protrombiny (zmniejszenie wskaźnika INR) Agranulocytoza Pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje alergiczne (patrz punkt 4.4).	Anafilaksja, w tym bardzo rzadko występujący wstrząs zagrażający życiu (patrz punkt 4.4) Obrzęki		

			alergiczne (obrzęk naczynioruchowy) (w tym obrzęk krtani, mogący zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia endokrynologiczne				Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia	Hiperglikemia Hiperurykemia	Hipoglikemia Śpiączka hipoglikemiczna	
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 Delirium	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	Parestezje i dysestezje Zaburzenia smaku (bardzo rzadko utrata smaku) Splątanie i dezorientacja Zaburzenia snu (zazwyczaj bezsenność) Drżenia Zawroty głowy Senność	Hipoestezja Zaburzenia węchu (w tym brak węchu) Niezwykłe sny Zaburzenia koordynacji (w tym zaburzenia chodu, zwłaszcza na skutek zawrotów głowy, w tym pochodzenia błędnikowego) Drgawki, w tym duży napad padaczkowy (patrz punkt 4.4)	Hiperestezje	

			Zaburzenia koncentracji Zaburzenia mowy Amnezja Neuropatia obwodowa i polineuropatia		
Zaburzenia oka*		Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie i niewyraźne widzenie (szczególnie w powiązaniu z objawami ze strony OUN, patrz punkt 4.4)	Światłowstręt	Przemijająca utrata widzenia (szczególnie w przebiegu reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego, patrz punkty 4.4 i 4.7) Zapalenie błony naczyniowej oka oraz obustronna ostra transiluminacja tęczówki (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia ucha i błędnika*			Szumy uszne Upośledzenie słuchu, w tym głuchota (zazwyczaj odwracalna)		
Zaburzenia serca**	Wydłużenie odstępu QT u pacjentów z hipokaliemią (patrz punkt 4.3 i 4.4)	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4) Kołatanie serca Tachykardia Migotanie przedsionków Dusznica bolesna	Tachyarytmie komorowe Omdlenie (t.j. nagła i krótkotrwała utrata przytomności	Niespecyficzne arytmie *Torsade de pointes* (patrz punkt 4.4) Zatrzymanie akcji serca (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia naczyniowe**		Rozszerzenie naczyń	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie	Zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność (w tym napady astmy)			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha	Zmniejszenie łaknienia i ilości spożywanych pokarmów Zaparcia	Dysfagia Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zapalenie		

	Biegunka	Dyspepsja Wzdęcia Zapalenie błony śluzowej żołądka Zwiększenie aktywności amylazy	jelita grubego związane z antybiotykoterapią (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, bardzo rzadko z zagrażającymi życiu powikłaniami, patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenie czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej) Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Żółtaczka Zapalenie wątroby (zazwyczaj 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 Suchość skóry		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 (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Bóle mięśni	Zapalenie ścięgien (patrz punkt 4.4) Kurcze mięśni Drganie mięśni Osłabienie mięśni	Zerwanie ścięgna (patrz punkt 4.4) Zapalenie stawów Sztywność mięśni Nasilenie objawów miastenii (patrz punkt 4.4)	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Odwodnienie	Zaburzenia czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu		

			mocznika oraz kreatyniny) Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*		Złe samopoczucie (zazwyczaj osłabienie lub zmęczenie) Stany bólowe (w tym bóle pleców, klatki piersiowej, miednicy i kończyn) Wzmożona potliwość	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, czasami powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania innych fluorochinolonów zanotowano bardzo rzadko następujące objawy niepożądane, które mogą również wystąpić podczas leczenia moksyfloksacyną: zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego (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 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

Brak specyficznych środków zaradczych zalecanych po przypadkowym przedawkowaniu. W razie zatrucia należy stosować leczenie objawowe. Należy kontrolować EKG, w związku z prawdopodobieństwem wydłużenia odstępu QT. Jednoczesne podanie węgla aktywowanego i moksyfloksacyny w postaci doustnej w dawce 400 mg prowadzi do wyraźnego zmniejszenia jej biodostępności o ponad 80%. Wczesne zastosowanie węgla aktywowanego 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: chinolony przeciwbakteryjne - fluorochinolony;
kod ATC: J01MA14

Mechanizm działania
Moksyfloksacyna *in vitr*o działa na wiele drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych.

Działanie bakteriobójcze wynika z hamującego wpływu na obie topoizomerazy typu II (gyrazę DNA i topoizomerazę IV), niezbędne do prawidłowego przebiegu procesów replikacji, transkrypcji i naprawy bakteryjnego DNA. Wydaje się, że w wyniku podstawienia grupą metoksylową w pozycji C8 lek działa silniej i powoduje mniejszą selekcję Gram-dodatnich szczepów opornych, niż wtedy, gdy w pozycji C8 znajduje się atom wodoru. Podstawienie w pozycji C-7 dużej grupy bicykloaminowej zapobiega czynnemu usuwaniu cząsteczki moksyfloksacyny z komórki. Proces ten u niektórych Gram-dodatnich bakterii związany jest z aktywnością produktów ekspresji genów *nor*A i *pmr*A.

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

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

Mechanizm oporności
Bakteryjne mechanizmy oporności, prowadzące do zaniku aktywności bakteriobójczej penicylin, cefalosporyn, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin, nie wpływają na aktywność moksyfloksacyny. Inne mechanizmy, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (bardzo częste, np. u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz aktywne usuwanie z komórki, mogą wpływać na wrażliwość bakterii na moksyfloksacynę.
In vitro oporność na moksyfloksacynę rozwija się powoli w wyniku wielostopniowych mutacji punktowych w genach kodujących obie topoizomerazy II, gyrazę DNA i topoizomerazę IV. Moksyfloksacyna w nieznacznym jedynie stopniu podlega mechanizmom prowadzącym do czynnego usuwania antybiotyku w Gram-dodatnich patogenach.

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

Wartości graniczne
Określone przez EUCAST dla moksyfloksacyny kliniczne graniczne wartości MIC oraz stref zahamowania wzrostu wokół krążków (stan na 01.01.2012 r.):

Drobnoustrój	**Wrażliwy**	**Oporny**
Staphylococcus spp.	≤0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus z grupy A, B, C, G	≤0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
M. catarrhalis	≤0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem*	≤0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i są one niezależne od rozkładu MIC dla konkretnych gatunków. Wartości te można zastosować tylko do gatunków, dla których nie ustalono swoistych wartości stężeń granicznych. Nie należy ich odnosić do gatunków, dla których kryteria oceny muszą dopiero zostać ustalone.		

Wrażliwość mikrobiologiczna
Występowanie oporności nabytej może różnić się pod względem geograficznym i w czasie w zależności od wybranych gatunków; wskazane jest także uzyskanie informacji dotyczących oporności szczepów lokalnych, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli to konieczne, należy skonsultować się ze specjalistą, jeśli lokalne rozpowszechnienie oporności stwarza sytuację, w której zastosowanie leku w co najmniej kilku rodzajach zakażeń staje się wątpliwe.

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-dodatnie tlenowce *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus** (metycylinowrażliwy) *Streptococcus agalactiae* (grupa B) Grupa *Streptococcus milleri** (*S. anginosus, S. constellatus i S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (grupa A) Grupa *Streptococcus viridans (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)*
Gram-ujemne tlenowce

Acinetobacter baumanii *Haemophilus influenzae** *Haemophilus parainfluenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Drobnoustroje beztlenowe *Fusobacterium* spp. *Prevotella* spp.
Inne drobnoustroje *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Chlamydia trachomatis** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma genitalium* *Mycoplasma hominis* *Mycoplasma pneumoniae**
Gatunki, w przypadku których problemem może stać się oporność nabyta
Gram-dodatnie tlenowce *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus* (metycylinooporny^{+}
Gram-ujemne tlenowce *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli** *Klebsiella pneumoniae**$^{\#}$ *Klebsiella oxytoca* *Neisseria gonorrhoeae**$^{+}$ *Proteus mirabilis**
Drobnoustroje beztlenowe *Bacteroides fragilis** *Peptostreptococcus* spp.*
Organizmy o naturalnej oporności
Gram-ujemne tlenowce *Pseudomonas aeruginosa*
* Skuteczność została dowiedziona na szczepach wrażliwych w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach. $^{\#}$Szczepy wytwarzające β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) są zwykle oporne na fluorochinolony. $^{+}$Współczynnik oporności >50% w jednym kraju lub więcej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

dobę) wyniosło odpowiednio 3,2 i 0,6 mg/l. W stanie stacjonarnym narażenie występujące w okresie pomiędzy kolejnymi dawkami jest około 30% większe niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja
Moksyfloksacyna szybko przedostaje się do przestrzeni pozanaczyniowej. Po podaniu 400 mg obserwuje się wartości AUC wynoszące 35 m · gh/l. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) wynosi około 2 l/kg. W doświadczeniach *in vitro* i *ex vivo* stwierdzono, że wiązanie z białkami wynosi około 40-42% i nie zależy od stężenia leku. Moksyfloksacyna wiąże się głównie z albuminami surowicy.
Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 400 mg moksyfloksacyny zanotowano następujące stężenia maksymalne (średnie geometryczne):

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

* podanie dożylne pojedynczej dawki 400 mg
[1] 10 godzin po podaniu
[2] stężenie substancji niezwiązanej
[3] od 3 do 36 godzin po podaniu dawki
[4] na koniec infuzji

Metabolizm
Moksyfloksacyna bierze udział w reakcjach II fazy metabolizmu wątrobowego i jest wydalana przez nerki oraz z żółcią (kałem) w postaci niezmienionej, a także w postaci glukuronidu (M2) i siarczanu (M1). Metabolity M1 i M2 są jedynymi, mającymi znaczenie, metabolitami u człowieka; oba są nieczynne mikrobiologicznie.
W badaniach klinicznych I fazy oraz badaniach *in vitro* nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych z lekami podlegającymi procesom metabolizmu I fazy, przebiegającym z udziałem układu enzymów związanych z cytochromem P450. Nie ma danych potwierdzających udział w szlaku oksydacyjnym.

Eliminacja
Średni okres półtrwania moksyfloksacyny w osoczu wynosi około 12 godzin. Klirens całkowity po podaniu dawki 400 mg wynosi od 179 do 246 ml/min. Klirens nerkowy wynosi 24-53 ml/min, co oznacza częściowe kanalikowe wchłanianie zwrotne leku w nerkach.
Po podaniu 400 mg lek wykrywa się w moczu (około 19% w postaci niezmienionej, około 2,5% M1 i około 14% M2) oraz w kale (ok. 25% w postaci niezmienionej, ok. 36% M1; nie stwierdzono metabolitu M2); w sumie około 96%.

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby
Na podstawie badań farmakokinetycznych przeprowadzonych do tej pory u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień A lub B w klasyfikacji Child-Pugh) nie można stwierdzić, czy występują jakiekolwiek różnice w zakresie mierzonych parametrów farmakokinetycznych w stosunku do osób zdrowych. W przypadku niewydolności wątroby zaobserwowano zwiększone stężenie metabolitu M1 w osoczu, zaś narażenie na lek macierzysty było porównywalne z obserwowanym u zdrowych ochotników. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania moksyfloksacyny u pacjentów z niewydolnością wątroby jest niewystarczające.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Wiele chinolonów jest fotoreaktywnych i może działać fototoksycznie, fotomutagennie i fotokarcinogennie. W badaniach in vitro i *in vivo*, prowadzonych w ramach obszernego programu badawczego, udowodniono, że moksyfloksacyna nie ma właściwości fototoksycznych i fotogenotoksycznych. W tych samych warunkach inne chinolony wykazywały takie właściwości. Moksyfloksacyna w wysokich dawkach hamuje szybką składową późnego prądu potasowego w mięśniu sercowym i dlatego może powodować wydłużenie odstępu QT. Badania toksykologiczne przeprowadzone na psach po doustnym zastosowaniu dawek wyższych niż 90 mg/kg mc. (odpowiadających stężeniom w osoczu powyżej 16 mg/l) spowodowały wydłużenie odstępu QT, jednak bez zaburzeń rytmu serca. Dopiero po dożylnym podaniu bardzo wysokich skumulowanych dawek, 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi (>300 mg/kg mc.), co odpowiada stężeniu w surowicy krwi ≥200 mg/l (stężenie

40-krotnie przekraczające stężenie terapeutyczne), zaobserwowano przemijające, niezagrażające życiu komorowe zaburzenia rytmu.

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

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

Badania dotyczące rozmnażania, przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach, wskazują, że moksyfloksacyna przenika przez łożysko. Badania na szczurach (p.o. i i.v.) i małpach (p.o.) nie wykazały działań teratogennych ani zaburzeń płodności po podawaniu moksyfloksacyny. U króliczych płodów obserwowano nieznaczne zwiększenie przypadków występowania wad rozwojowych kręgów i żeber, ale tylko po dawkach (20 mg/kg mc. i.v.), które powodowały ciężką toksyczność u samicy. U małp i królików stężenia w surowicy, będące na poziomie stężeń terapeutycznych u ludzi, powodowały zwiększenie liczby poronień. Po podaniu w dawkach 63-krotnie większych niż zalecana maksymalna dawka terapeutyczna, wyrażona w mg/kg masy ciała, i w stężeniu w osoczu mieszczącym się w zakresie stężenia terapeutycznego u ludzi, zaobserwowano u szczurów zmniejszenie masy płodu, zwiększenie liczby przypadków utraty ciąży, nieznaczne wydłużenie czasu trwania ciąży, a także zwiększoną spontaniczną aktywność u potomstwa obu płci.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna,
Skrobia kukurydziana żelowana
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Sodu laurylosiarczan
Sodu stearylofumaran

Otoczka tabletki Opadry II orange 85 F 230039:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Talk
Żółcień pomarańczowa (E 110), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane są pakowane w twarde, nieprzezroczyste blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium. Każdy blister zawiera 5 lub 7 tabletek.
Pudełko tekturowe z nadrukami zawiera 1 blister z 5 tabletkami (5 tabletek) lub 1 blister z 7 tabletkami (7 tabletek) lub 2 blistry z 5 tabletkami (10 tabletek) oraz ulotkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Słowenia
email: info@alkaloid.si

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24442

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.12.2020