

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Moxifloxacin Kabi, 400 mg/250 ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna butelka lub worek po 250 ml roztworu zawiera 400 mg moksyfloksacyny (*Moxifloxacinum*) w postaci moksyfloksacyny chlorowodoru.

Jeden ml zawiera 1,6 mg moksyfloksacyny w postaci moksyfloksacyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

250 ml roztworu do infuzji zawiera 54,4 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, żółty roztwór

pH roztworu: 5,0-6,0

Osmolalność roztworu: 260-330 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Moxifloxacin Kabi jest wskazany w leczeniu:

- pozaszpitalnego zapalenia płuc;
- powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej.

Moksyfloksacynę można stosować tylko wtedy, gdy uzna się za niewłaściwe użycie innych leków przeciwbakteryjnych zalecanych zwykle w tych zakażeniach.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Leczenie rozpoczęte moksyfloksacyną w postaci dożylną 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 powikłanych zakażeń 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 powikłanych zakażeniach skóry i tkanki podskórnej.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii, np. hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (patrz punkt 5.2 w celu uzyskania dalszych informacji).

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Inne szczególne grupy pacjentów

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

Dzieci i młodzież

Moksyfloksacyna jest przeciwwskazana do stosowania u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności moksyfloksacyny w leczeniu dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.3).

Sposób podawania

Do podawania dożylnego; **ciągła infuzja trwająca co najmniej 60 minut** (patrz także punkt 4.4).

Jeśli istnieją wskazania medyczne, roztwór do infuzji można podawać przez dren trójdrożny, razem z innymi zgodnymi roztworami do infuzji (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na moksyfloksacynę, 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 (zaburzenia czynności) ścięgien, występujące w związku z leczeniem chinolonami.

Zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i u ludzi, po podaniu moksyfloksacyny obserwowano zmiany w elektrokardiogramie, w postaci wydłużenia odstępu QT. W związku z tym, aby zapewnić bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego, moksyfloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

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

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

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, moksyfloksacyna jest także przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali 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 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).

Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca

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

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

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

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

Należy 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.

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

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

Wydłużenie odstępu QTc i objawy kliniczne potencjalnie z tym związane

Podczas podawania moksyflokscyny u niektórych pacjentów obserwowano w elektrokardiogramie wydłużenie odstępu QTc. Wydłużenie odstępu QT może zwiększyć się wraz ze wzrostem stężenia w osoczu z powodu szybkiego podania dożylnego. Dlatego czas trwania infuzji nie powinien być krótszy niż zalecane 60 minut, a dawka dożylna nie powinna przekraczać 400 mg raz na dobę. Dalsze informacje znajdują się poniżej oraz w punktach 4.3 i 4.5.

Podawanie moksyflokscyny należy przerwać, jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe mogące mieć związek z zaburzeniami rytmu serca, zależnie lub niezależnie od wystąpienia zmian w zapisie EKG.

Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z jakimkolwiek schorzeniem predysponującym do wystąpienia arytmii (np. z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego), gdyż może to prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu (w tym *torsade de pointes*) i zatrzymania akcji serca. Patrz także punkty 4.3 i 4.5.

Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie potasu we krwi. Patrz także punkty 4.3 i 4.5.

Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze związane z istotną klinicznie bradykardią. Patrz także punkt 4.3.

Kobiety i pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na działanie produktów leczniczych wydłużających odstęp QTc, takich jak moksyfloksacyna, dlatego należy u nich zachować szczególną ostrożność.

Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego

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 produktu leczniczego, 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.

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 po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego. W razie wystąpienia klinicznych objawów ciężkiej nadwrażliwości, należy przerwać podawanie moksyfloksacyny i zastosować odpowiednie leczenie (np. przeciwwstrząsowe).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu moksyfloksacyny notowano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, 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 piorunującego zapalenia wątroby, 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 moksyfloksacyny zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym toksyczną nekrolizę naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN: określaną również jako zespół Lyella), zespół Stevensa Johnsona (ang. Stevens Johnson syndrome, SJS), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. Acute Generalised Exanthematous Pustulosis, AGEP) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). W momencie zlecenia produktu leczniczego 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, AGEP lub DRESS, 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 produktu leczniczego pacjentom z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub jeśli występują inne czynniki ryzyka, które mogą predysponować do wystąpienia drgawek lub obniżać próg drgawkowy. Jeśli wystąpią drgawki, należy przerwać podawanie moksyflokscyny i zastosować odpowiednie leczenie.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony notowano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym moksyflokscyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne

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

Biegunka i zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków

Podczas stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania, w tym moksyflokscyny, notowano występowanie biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyku (ang. antibiotic-associated diarrhoea, AAD) i zapalenia jelita grubego związanego ze stosowaniem antybiotyku (ang. antibiotic-associated colitis, AAC), w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego oraz biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile*. Nasilenie tych stanów może obejmować zakres od lekkiej biegunki do zapalenia jelita grubego zakończzonego zgonem. Dlatego, ważne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których w czasie lub po zakończeniu leczenia moksyflokscyną wystąpiła ciężka biegunka. Jeśli podejrzewa się lub stwierdza występowanie AAD lub AAC, należy przerwać podawanie leku przeciwbakteryjnego, w tym moksyflokscyny i natychmiast wdrożyć właściwe leczenie. Ponadto, należy podjąć stosowne środki kontroli zakażenia, żeby zmniejszyć ryzyko jego przeniesienia. Stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka.

Pacjenci z miastenią

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

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie tylko, ścięgna Achillesa), czasami obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia chinolonami i fluorochinolonami, a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu mięszonego oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (np. bolesny obrzęk, stan zapalny) należy przerwać leczenie moksyflokscyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien nie należy stosować kortykosteroidów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Moksyflokscynę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek, jeśli nie są oni w stanie utrzymać odpowiedniej podaży płynów, gdyż odwodnienie może zwiększyć ryzyko wystąpienia niewydolności nerek.

Zaburzenia widzenia

Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiejkolwiek zmiany dotyczące oczu, należy natychmiast skonsultować się z okulistą (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) 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 u pacjentów reakcje nadwrażliwości na światło. Jednakże badania wykazały, że występuje małe ryzyko wywołania przez moksyflokscynę nadwrażliwości na światło. Niemniej jednak, zaleca się, aby pacjenci przyjmujący moksyflokscynę unikali zarówno sztucznego promieniowania UV, jak i działania długotrwałego i (lub) silnego światła słonecznego (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

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

Zapalenie tkanki okołotętniczej

Moksyflokscyna w roztworze do infuzji jest przeznaczona wyłącznie do podawania dożylnego. Należy unikać podawania dotętniczego, gdyż z badań przedklinicznych wynika, że może to prowadzić do zapalenia tkanki okołotętniczej.

Ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich

Skuteczność kliniczna moksyflokscyny w leczeniu ciężkich zakażeń pooparzeniowych, zapalenia powięzi i zakażeń stopy cukrzycowej z zapaleniem szpiku kostnego nie została ustalona.

Pacjenci kontrolujący zawartość sodu w diecie

Ten produkt leczniczy zawiera 1206 mg sodu w dawce, co odpowiada 60% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Wpływ na wyniki badań biologicznych

Leczenie moksyflokscyną może zaburzać badanie wykonywane w celu wykrycia *Mycobacterium spp.*, hamując wzrost prątków i powodując fałszywie ujemne wyniki posiewu próbek pobranych od pacjentów otrzymujących moksyflokscynę.

Pacjenci z zakażeniami wywołanymi przez szczepy gronkowca złocistego oporne na metycylinę

Nie zaleca się stosowania moksyflokscyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy gronkowca złocistego oporne na metycylinę (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez MRSA, należy rozpocząć leczenie odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie można wykluczyć addycyjnego działania na wydłużenie odstępu QT przez moksyflokscynę oraz innych produktów leczniczych, które mogą wydłużyć odstęp QTc. Działanie to może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym typu *torsade de pointes*. Dlatego też jednoczesne podawanie moksyflokscyny z jednym z poniższych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.3):

- leki przeciwaritmiczne klasy IA (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- leki przeciwpyschotyczne (np. fenotiazyny, pimozyd, sertindol, haloperydol, sultopryd);
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne;
- niektóre leki przeciwbakteryjne (sakwinawir, sparflokscyna, erytromycyna *iv.*, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna);
- niektóre leki przeciwhistaminowe (terfenadyna, astemizol, mizolastyna);
- inne (cyzapryd, winkamina *iv.*, beprydyl, difemanil).

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

Po wielokrotnym podaniu zdrowym ochotnikom, moksyflokscyna zwiększyła o około 30% maksymalne stężenie C_{max} digoksyny w osoczu, bez wpływu na wartości pola pod krzywą (AUC) lub najniższe stężenia występujące między dawkami. Szczególne środki ostrożności nie są konieczne podczas stosowania z digoksyną.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem ochotników chorych na cukrzycę, jednoczesne doustne podanie moksyflokscyny i glibenklamidu spowodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia glibenklamidu w osoczu o około 21%. Skojarzone stosowanie glibenklamidu i moksyflokscyny może teoretycznie doprowadzić do lekkiej i przemijającej hiperglikemii. Jednak 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 moksyflokscyną.

Zmiany wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio)

U pacjentów przyjmujących leki przeciwbakteryjne, a szczególnie fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny, notowano 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, odpowiednie dostosowanie dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Badania kliniczne wykazały, że nie występują interakcje podczas jednoczesnego stosowania moksyflokscyny z: ranitydyną, probenecydem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, suplementami wapnia, morfiną podawaną pozajelitowo, teofiliną, cyklosporyną lub itrakonazolem.

Dane z badań *in vitro* nad układem enzymów związanych z cytochromem P450 potwierdziły powyższe obserwacje. Biorąc pod uwagę wyniki badań, wystąpienie interakcji metabolicznych związanych z tym układem enzymatycznym jest mało prawdopodobne.

Interakcje z żywnością

Moksyflokscyna 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 moksyflokscyny u kobiet w okresie ciąży nie zostało określone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Ze względu na wykazane doświadczalnie ryzyko uszkodzenia obciążonych chrząstek u niedojrzałych zwierząt i odwracalne uszkodzenia stawu u dzieci leczonych niektórymi fluorochinolonami, moksyflokscyny nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących kobiet w okresie laktacji lub karmienia piersią. Dane przedkliniczne wskazują, że moksyflokscyna w małych ilościach przenika do mleka ludzkiego. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi oraz wykazanym doświadczalnie ryzykiem uszkodzania przez fluorochinolony obciążonych chrząstek u niedojrzałych zwierząt, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia moksyflokscyną (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 obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem moksyflokscyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże fluorochinolony, również moksyflokscyna, mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn ze względu na objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, 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

Objawy niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i pochodzące z raportów po dopuszczeniu do obrotu dotyczące moksyflokscyny podawanej w dawce dobowej 400 mg, dożylnie lub doustnie [podanie wyłącznie dożylnie, sekwencyjne (dożylnie i doustne) i doustne], uszeregowane według częstości występowania, zebrano w poniższej tabeli.

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

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób:

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	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; eozynofilia; wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie wskaźnika INR)		zwiększenie stężenia protrombiny (zmniejszenie wskaźnika INR); agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz punkt 4.4)	anafilaksja, w tym bardzo rzadko wstrząs, zagrażający życiu (patrz punkt 4.4); obrzęki alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani, mogący zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)		

Zaburzenia endokrynologiczne				zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperlipidemia	hiperglikemia; hiperurykemia	hipoglikemia, śpiączka hipoglikemiczna	
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 obwodowego; senność	hipoestezja; zaburzenia węchu (w tym utrata węchu); niezwykle sny; zaburzenia koordynacji (w tym zaburzenia chodu, zwłaszcza na skutek zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego lub obwodowego); drgawki, w tym duży napad drgawkowy (patrz punkt 4.4); zaburzenia koncentracji; zaburzenia mowy; amnezja; neuropatia obwodowa i polineuropatia	hiperestezja	
Zaburzenia oka*		zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie oraz nieostre widzenie (szczególnie w powiązaniu z objawami ze strony OUN, patrz punkt 4.4)	światłowstręt	przemijająca utrata widzenia (szczególnie w powiązaniu z objawami ze strony OUN, 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; zaburzenia słuchu, w tym głuchota (zwykle odwracalna)		
Zaburzenia serca**	wydłużenie odstępu QT u pacjentów ze współistniejącą 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 (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	nadciśnienie tętnicze; niedociśnienie tętnicze	zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność (w tym napady astmy)			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności; wymioty; bóle żołądkowo-jelitowe i ból brzucha; biegunka	zmniejszenie łaknienia i ilości spożywanych pokarmów; zaparcie; niestrawność; wzdęcia; 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 alkalicznej we krwi	żółtaczką; zapalenie wątroby (zwykle z zastojem żółci)	piorunujące zapalenie wątroby 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 toksyczna nekroliza naskórka (mogące zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)	ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP); polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4), polekowy rumień trwały, reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*		bóle stawów; bóle mięśni	zapalenie ścięgien (patrz punkt 4.4); skurcze mięśni; drżenie 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 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 ból pleców, klatki piersiowej, miednicy i kończyn); nadmierna potliwość; zapalenie żyły (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 produktu leczniczego, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

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

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

Często:	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy.
Niezbędnie 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 drgawkowe (patrz punkt 4.4), omamy, zaburzenia czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).

Po podaniu innych fluorochinolonów, odnotowano bardzo rzadko występujące objawy niepożądane, które mogą również wystąpić podczas leczenia moksyflokscyną: podwyższone ciśnienie śródczaszkowe (w tym guz rzekomy mózgu), hipernatremia, hiperkalcemia, niedokrwistość hemolityczna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych środków zaradczych zalecanych po przypadkowym przedawkowaniu. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Należy kontrolować zapis EKG, z uwagi na możliwość wydłużenia odstępu QT. Jednoczesne podanie węgla aktywnego i moksyflokscyny w dawce 400 mg w postaci doustnej lub dożylniej prowadzi do zmniejszenia jej dostępności ogólnoustrojowej o odpowiednio ponad 80% i 20%. Wczesne zastosowanie węgla aktywnego na etapie wchłaniania może być użyteczne, ponieważ zapobiega nadmiernemu wzrostowi narażenia ogólnoustrojowego na moksyflokscynę po doustnym przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chinolony przeciwbakteryjne - fluorochinolony; kod ATC: J01MA14.

Mechanizm działania

Moksyflokscyna hamuje bakteryjne topoizomerazy typu II (gyrazę DNA i topoizomerazę 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 AUC_{24}/MIC .

Mechanizmy oporności

Oporność na fluorochinolony może powstawać w wyniku mutacji gyrazy DNA i topoizomerazy 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 dla moksyfloksacyny kliniczne graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) oraz strefy zahamowania wzrostu wokół krążków (stan na 01.01.2012 r.):

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 22 mm	$> 0,5$ mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> z grupy A, B, C, G	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 25 mm	$> 0,5$ mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 23 mm	$> 0,5$ mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem*	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
*Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem wyznaczono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych; są one niezależne od rozkładu MIC dla poszczególnych gatunków. Mają one zastosowanie tylko dla gatunków, dla których nie podano wartości granicznych specyficznych dla danego gatunku. Nie należy ich odnosić do gatunków, dla których kryteria oceny muszą dopiero zostać ustalone.		

Wrażliwość mikrobiologiczna

Występowanie nabytej oporności wybranych gatunków może różnić się w zależności od regionu geograficznego oraz od czasu, dlatego konieczna jest informacja o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli lokalne występowanie oporności jest takie, że zastosowanie produktu leczniczego w leczeniu co najmniej niektórych zakażeń jest wątpliwe, należy zasięgnąć porady eksperta.

<u>Gatunki zwykle wrażliwe</u>
<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>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</u>
<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> *
<u>Gatunki o oporności wrodzonej</u>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Skuteczność została dowiedziona w badaniach klinicznych. + Wśród szczepów <i>S. aureus</i> opornych na metycylinę występuje wysokie prawdopodobieństwo oporności na fluorochinolony. Wśród szczepów <i>S. aureus</i> opornych na metycylinę odnotowano współczynnik oporności na moksyflokscynę >50%. # Szczepy wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) 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 osoczu 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·godz./l po podaniu dożylnym jest tylko niewiele większa, niż obserwowana po podaniu doustnym (35 mg·godz./l), zgodnie z całkowitą biodostępnością wynoszącą około 91%.

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

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

Moksyfloksacyna 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 produktu leczniczego. Moksyfloksacyna wiąże się głównie z albuminami surowicy.

Maksymalne stężenia wynoszące 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 stężenia niezwiązanej substancji czynnej w płynie śródmiąższowym przebiega podobnie jak w osoczu, z maksymalnym stężeniem wynoszącym 1,0 mg/l (średnia geometryczna) występującym około 1,8 godziny po podaniu dożylnym.

Metabolizm

Moksyfloksacyna 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 człowieka; oba są nieczynne mikrobiologicznie.

W badaniach klinicznych I fazy oraz badaniach *in vitro* nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi podlegającymi procesom I fazy metabolizmu wątrobowego, przebiegającymi 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. Średni pozorny klirens całkowity po podaniu dawki 400 mg wynosi od 179 do 246 ml/min. Po podaniu dożylnym 400 mg moksyfloksacyny, około 22% substancji czynnej w postaci niezmienionej stwierdza się w moczu, a około 26% w kale. Po podaniu dożylnym całkowity odzysk substancji czynnej (w postaci niezmienionej i jej metabolitów) wynosi około 98%. Klirens nerkowy wynosi 24-53 ml/min, co oznacza częściowe kanalikowe wchłanianie zwrotne substancji czynnej w nerkach. Jednoczesne podawanie moksyfloksacyny z ranitydyną lub probenecydem nie zmieniło klirensu nerkowego macierzystej substancji czynnej.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów z klirensiem kreatyniny >20 ml/min/1,73 m² pc.). Wraz z pogarszaniem się czynności nerek, stężenie metabolitu M2 (glukuronidu) zwiększa się 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 (klasa A lub B w skali Child-Pugh) nie można stwierdzić, czy występują jakiegokolwiek różnice w zakresie mierzonych parametrów farmakokinetycznych w stosunku do zdrowych ochotników. Zaburzenia czynności wątroby były powiązane ze zwiększonym stężeniem metabolitu M1 w osoczu, zaś ogólny wpływ na organizm macierzystej substancji czynnej był porównywalny z obserwowanym u zdrowych ochotników. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania moksyfloksacyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest niewystarczające.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania konwencjonalne po podaniu wielokrotnym moksyfloksacyny ujawniają 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 moksyflokscyny lub po długotrwałym leczeniu.

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

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego, objawy wskazujące na toksyczność ogólnoustrojową były najwyraźniejsze, gdy moksyflokscynę podano w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*) (45 mg/kg mc.), ale nie były obserwowane, gdy moksyflokscynę podano w powolnej infuzji (40 mg/kg mc.) trwającej 50 minut.

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

Moksyflokscyna wykazała właściwości genotoksyczne w testach *in vitro*, przeprowadzonych z użyciem bakterii lub komórek ssaków. Testy *in vivo* nie wykazały właściwości genotoksycznych moksyflokscyny, mimo że stosowano bardzo duże dawki produktu leczniczego. W badaniach inicjacja-promocja, przeprowadzonych na szczurach, moksyflokscyna nie była karcinogenna.

Badania *in vitro* ujawniły, że moksyflokscyna wpływa na czynność elektrofizjologiczną serca, co może wydłużyć odstęp QT, choć tylko przy wysokich stężeniach.

Po dożylnym podaniu moksyflokscyny psom (30 mg/kg mc. w infuzji podawanej przez 15, 30 lub 60 minut) stopień wydłużenia odstępu QT wyraźnie zależał od szybkości podawania produktu leczniczego, tj. im krótszy czas infuzji, 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, wykazały, że moksyflokscyna przenika przez łożysko. Badania na szczurach (*po.* i *iv.*) i małpach (*po.*) nie wykazały działania teratogennego ani zaburzeń płodności po podaniu moksyflokscyny. U króliczych płodów obserwowano nieznaczne zwiększenie liczby przypadków występowania wad rozwojowych kręgów i żeber, ale tylko po podaniu dawki 20 mg/kg mc. *iv.*, co było związane z ciężką toksycznością u samicy. U małp i królików stężenia w osoczu, będące na poziomie stężeń terapeutycznych u ludzi, powodowały zwiększenie liczby poronień.

Chinolony, w tym moksyflokscyna, powodują uszkodzenia chrząstek głównych stawów maziówkowych u niedojrzałych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Sodu siarczan bezwodny
Kwas siarkowy (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

- 10% i 20% roztwory chlorku sodu;
- 4,2% i 8,4% roztwory wodorowęglanu sodu.

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Potwierdzono chemiczną i fizyczną stabilność roztworu gotowego do użycia przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba że sposób otwarcia, rekonstytucji lub rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, to za czas przechowywania w trakcie użycia oraz za warunki przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Moxifloxacin Kabi jest dostępny w następujących opakowaniach:

1, 10, 20, 25 lub 40 worków w tekturowym pudełku.

Worek poliolefinowy (**freeflex**) z dwoma portami (z portem do wstrzykiwań i z portem do infuzji), umieszczony w aluminiowym worku zewnętrznym, zawierający 250 ml roztworu.

1, 10, 20, 25 lub 40 butelek w tekturowym pudełku.

Butelka LDPE (KabiPac) zawierająca 250 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Do jednorazowego użycia. Niezużyte resztki roztworu należy wyrzucić.

Następujące roztwory do infuzji są uznane za zgodne z roztworem do infuzji moksyfloksacyny, 400 mg/250 ml: woda do wstrzykiwań, 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% i 10% roztwór glukozy, roztwór Ringera, złożony roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna, roztwór Ringera z mleczanami).

Moksyfloksacyny w roztworze do infuzji nie należy podawać z innymi produktami leczniczymi.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeżeli widoczne są jakiegokolwiek cząstki lub roztwór jest mętny.

Przechowywanie w niskiej temperaturze może powodować pojawienie się osadu, który ponownie się rozpuści w temperaturze pokojowej. Dlatego nie zaleca się przechowywania roztworu do infuzji w temperaturze poniżej 8°C.

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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21923

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.06.2019 r.

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

01.05.2024 r.