

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avelox, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 400 mg moksyflokscyny (*Moxifloxacinum*) w postaci chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: tabletka powlekana zawiera 68 mg laktozy jednowodnej (= 66,56 mg laktozy) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Matowa, czerwona tabletka powlekana o wydłużonym, wypukłym kształcie, wymiarach 17 × 7 mm i wytłoczonym napisem „M400” po jednej stronie i „BAYER” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Avelox, 400 mg, tabletki powlekane stosuje się u pacjentów w wieku 18 lat i starszych, w leczeniu wymienionych niżej zakażeń bakteryjnych, wywołanych przez bakterie wrażliwe na moksyflokscynę (patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.1).

Moksyflokscynę 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.

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (prawidłowo rozpoznane).
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (prawidłowo rozpoznane).
- Pozaszpitalne zapalenie płuc, oprócz ciężkich przypadków.
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu (m.in. zakażenia górnego odcinka 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 moksyflokscynę, produkt Avelox, 400 mg, tabletki powlekane 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 moksyflokscynę *Neisseria gonorrhoeae* (patrz punkt 4.4 oraz 5.1).

Avelox, 400 mg, tabletki powlekane można stosować w następujących wskazaniach, w celu zakończenia leczenia pacjentów, u których nastąpiła poprawa w początkowym leczeniu moksyflokscyną podawana dożylnie:

- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej.

Produktu Avelox, 400 mg, tabletki powlekane, nie należy stosować w celu rozpoczęcia leczenia jakiegokolwiek rodzaju zakażeń skóry i tkanki podskórnej ani ciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie (dorośli)

Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana 400 mg raz na dobę.

Niewydolność nerek lub wątroby

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

Populacja dziecięca

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

Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając płynem. Lek można przyjmować niezależnie od posiłków.

Czas trwania leczenia

Avelox, 400 mg, tabletki powlekane, należy stosować przez następujący czas:

- | | | |
|---|---|----------|
| - | zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli | 5-10 dni |
| - | pozaszpitalne zapalenie płuc | 10 dni |
| - | ostre bakteryjne zapalenie zatok | 7 dni |
| - | zapalenie narządów miednicy mniejszej o niewielkim i umiarkowanym nasileniu | 14 dni |

Avelox, 400 mg, tabletki powlekane, podczas badań klinicznych stosowano przez okres do 14 dni.

Terapia sekwencyjna (leczenie dożylnie, a następnie doustne)

W badaniach klinicznych z terapią sekwencyjną u większości pacjentów zmieniono drogę podania leku z dożylną 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 moksyflokscynę, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w rozdziale 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 moksyflokscyny zmiany w elektrokardiogramie w postaci wydłużenia odstępu QT. W związku z tym, ze względów bezpieczeństwa, moksyflokscyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza nieskorygowaną hipokaliemią;

- bradykardią o znaczeniu klinicznym;
- istotną klinicznie niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;
- objawowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie.

Moksyfloksacyny nie należy stosować równocześnie z innymi lekami, 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

Wydłużenie odstępu QT_c i objawy kliniczne potencjalnie z tym związane

U niektórych pacjentów moksyfloksacyna powodowała wydłużenie odstępu QT_c w elektrokardiogramie. Przeprowadzona analiza zapisów EKG, wykonywanych w czasie trwania badań klinicznych, wykazała po podaniu moksyfloksacyny wydłużenie odstępu QT_c o $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4% w porównaniu do wartości początkowej. U kobiet jest tendencja do występowania dłuższego niż u mężczyzn odstępu QT_c i w związku z tym mogą być one bardziej wrażliwe na produkty, które wydłużają odstęp QT_c. 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 leki, 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 leku.

Przed rozpoczęciem leczenia moksyfloksacyną, szczególnie zakażeń o lżejszym przebiegu, należy rozważyć stosunek korzyści z zastosowania leku do ryzyka opisanego w niniejszym punkcie.

Jeśli w czasie leczenia moksyfloksacyną wystąpią zaburzenia rytmu serca, należy przerwać podawanie leku 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 leku. W razie wystąpienia klinicznych objawów ciężkiej nadwrażliwości, należy odstawić moksyfloksacynę 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 leku Avelox 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 pęcherzowe reakcje skórne

Podczas stosowania moksyfloksacyny notowano przypadki pęcherzowych reakcji skórnych, jak zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta o konieczności kontaktu z lekarzem przed zastosowaniem kolejnej dawki produktu, jeśli pojawią się zmiany na skórze i (lub) błonach śluzowych.

Pacjenci ze skłonnością do wystąpienia drgawek

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

Neuropatia obwodowa

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

Reakcje psychiczne

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

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 antybiotyków (AAD, ang. antibiotic associated diarrhea) 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 moksyflokscyną wystąpiła ciężka biegunka. W przypadku podejrzenia AAD lub AAC, należy przerwać podawanie leku przeciwbakteryjnego, w tym moksyflokscyny, i natychmiast wdrożyć właściwe postępowanie lecznicze. Ponadto należy przedsięwziąć stosowne środki kontroli zakażenia, żeby zmniejszyć ryzyko jego przeniesienia. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane.

Pacjenci z miastenią

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

Zapalenie i zerwanie ścięgien

W trakcie leczenia chinolonami, w tym moksyflokscyną, może wystąpić zapalenie i zerwanie ścięgien (zwłaszcza ścięgna Achillesa), czasami obustronne, nawet w 48 godzin po rozpoczęciu leczenia i były zgłaszane nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko zapalenia i zerwania ścięgien jest wyższe szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz leczonych jednocześnie kortykosteroidami. W przypadku wystąpienia bólu lub innych objawów zapalenia, pacjent powinien zaprzestać stosowania moksyflokscyny, odciążyć chorą kończynę (kończyny) i skonsultować się z lekarzem w celu rozpoczęcia odpowiedniego leczenia chorego ścięgna (np. unieruchomienie). Zapalenie ścięgna i zerwanie może wystąpić nawet do kilku miesięcy po zaprzestaniu leczenia chinolonami, w tym moksyflokscyną chinolonów (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Zaburzenia widzenia

Jeśli wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiejkolwiek 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 obserwowano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemię i hiperglikemię. Dysglikemia występowała głównie u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą, leczonych moksyfloksacyną, jednocześnie przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe (np. sulfonilomocznik) lub insulinę. U pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

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 glukozy-6-fosforanowej

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

Pacjenci z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi chorobami, takimi jak: nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku ze względu na zawartość laktozy.

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 Avelox, 400 mg, tabletki powlekane.

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 pooperacyjnych, 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. multi-resistant *Staphylococcus aureus*). Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi, że zakażenie wywołał szczep MRSA, należy rozpocząć leczenie odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

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

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi lekami

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 leków (patrz także punkt 4.3):

- przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- 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 pętłowe 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 wchodzi związek 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 aktywowanego 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. Szczególne środki ostrożności nie są konieczne podczas stosowania z digoksyną.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem chorych na cukrzycę ochotników jednoczesne podanie doustne moksyfloksacyny i glibenklamidu spowodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia glibenklamidu w osoczu o około 21%. Skojarzone stosowanie glibenklamidu i moksyfloksacyny może teoretycznie doprowadzić do lekkiej i przemijającej 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, ko trimoksazol 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 P-450 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 szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. W związku z wykazaniem 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 wykazaniem 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 obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem moksyfloksacyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże fluorochinolony, również moksyfloksacyna, mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i sprawność psychofizyczną ze względu na objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. zawroty głowy, ostra, przemijająca utrata widzenia, patrz punkt 4.8) lub wystąpienie nagłej i krótko trwającej utraty przytomności (omdlenie, patrz punkt 4.8). Należy doradzić pacjentowi, aby sprawdził reakcję swojego organizmu przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Objawy niepożądane obserwowane we wszystkich badaniach klinicznych i pochodzące z raportów po dopuszczeniu do obrotu z 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 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 ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
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
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 metabolizmu i odżywiania		hiperlipidemia	hiperglikemia, hiperurykemia	Hipoglikemia
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	depersonalizacja, reakcje psychotyczne (mogące prowadzić do zachowań autoagresywnych, takich jak: wyobrażenia lub myśli samobójcze, lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	parestezje i dyzestezje, zaburzenia smaku (bardzo rzadko utrata smaku), splątanie i dezorientacja, zaburzenia snu (zazwyczaj bezsenność), drżenia, zawroty głowy, senność	hipoestezje, zaburzenia węchu (w tym brak węchu), niezwykle 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), zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, amnezja, neuropatia obwodowa i polineuropatia	hiperestezje
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie oraz zamglone widzenie (szczególnie w powiązaniu z objawami ze strony OUN, patrz punkt 4.4)		przemijająca utrata widzenia (szczególnie w przebiegu reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego, patrz punkty 4.4 i 4.7)
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne, zaburzenia słuchu, w tym głuchota (zwykle przemijające)	
Zaburzenia serca	wydłużenie odstępu QT u pacjentów z hipokaliemią (patrz punkt 4.3 i 4.4)	wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, migotanie przedsionków, dławica piersiowa	tachyarytmie komorowe, omdlenie (t.j. 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, niedociśnienie	zapalenie naczyń

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność (w tym napady astmy)		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe, bóle brzucha, biegunka	zmniejszenie łaknienia i ilości spożywanych pokarmów, zaparcia, 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	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 (zwykle z zastojem żółci)	zapalenie wątroby o piorunującym przebiegu mogące prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (w tym do zgonu, patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka, pokrzywka, sucha skóra		pęcherzowe reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozpływna naskórki (mogące zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni	zapalenie ścięgien (patrz punkt 4.4), kurcze mięśni, drżenie mięśni, osłabienie mięśni	zerwanie ścięgna (patrz punkt 4.4), zapalenie stawów, sztywność mięśni nasilenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		odwodnienie	zaburzenie 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 (spowodowane głównie osłabieniem lub zmęczeniem), stany bólowe (w tym bóle pleców, klatki piersiowej, miednicy i kończyn), nadmierne pocenie się	obrzęki	

Podczas stosowania innych fluorochinolonów zanotowano bardzo rzadko następujące objawy niepożądane, które mogą również wystąpić podczas leczenia moksyflokscyną: hipernatremia, hiperkalcemia, niedokrwistość hemolityczna, rabdomioliza, 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, e-mail: ndl@urpl.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 moksyflokscyny 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 vitro* 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 grupę metoksyłową w pozycji C8 lek działa silniej i powoduje mniejszą selekcję Gram-dodatnich szczepów opornych, niż wtedy, gdy w pozycji C8 znajduje się atom wodoru. Podstawienie w pozycji C7 dużej grupy bicykloaminowej zapobiega czynnemu usuwaniu cząsteczki moksyfloksacyny z komórki. Proces ten u niektórych Gram-dodatnich bakterii związany jest z aktywnością produktów ekspresji genów *norA* i *pmrA*. 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 2 tygodni.

Mechanizmy 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 moksyflokscyny kliniczne graniczne wartości MIC oraz stref zahamowania wzrostu wokół krążków (stan na 01.01.2012 r.):

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

Oporność niektórych gatunków drobnoustrojów może być różna w zależności od rejonu geograficznego i czasu wyizolowania danego drobnoustroju. Dlatego też należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zwrócić się do eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalną oporność bakterii przydatność tego leku w niektórych zakażeniach może budzić wątpliwość.

Gatunki zwykle wrażliwe

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

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*)

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

Acinetobacter baumannii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Bakterie beztlenowe

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Inne

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (metrycylinooporny)⁺

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**#

*Klebsiella pneumoniae**#

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**⁺

*Proteus mirabilis**

Bakterie beztlenowe

*Bacteroides fragilis**

*Peptostreptococcus spp.**

Gatunki z opornością wrodzoną

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

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 odporne na fluorochinolony.

+ Współczynnik oporności >50% w jednym kraju lub więcej.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu doustnym moksyflokscyna 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. Najwyższe stężenie w osoczu i najniższe 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% wyższe niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Moksyflokscyna szybko przedostaje się do przestrzeni pozanaczyniowej. Po podaniu 400 mg obserwuje się wartości AUC wynoszące 35 mg h/l. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi około 2 l/kg. W doświadczeniach *in vitro* i *ex vivo* stwierdzono, że wiązanie z białkami wynosi około 40-42% i nie zależy od stężenia leku. Moksyflokscyna wiąże się głównie z albuminami surowicy.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 400 mg moksyflokscyny 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 płęcherzowy	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Błona śluzowa oskrzeli	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Makrofagi płęcherzykowe	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Płyn powlekający nabłonek dróg oddechowych	20,7 mg/l	5-7
Zatoka szczękowa	7,5 mg/kg	2,0
Zatoka sitowa	8,2 mg/kg	2,1
Polipy nosa	9,1 mg/kg	2,6
Płyn śródmięszkowy	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
Żeńskie narządy płciowe*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* podanie dożylnę 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

Moksyflokscyna bierze udział w reakcjach II fazy metabolizmu wątrobowego i jest wydalana przez nerki oraz z żółcią (kałem) w postaci nie zmienionej, 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 moksyflokscyny 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 moksyflokscyny z ranitydyną lub probenecydem nie zmieniło klirensu nerkowego leku.

Pacjenci 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.

Niewydolność nerek

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

Niewydolność 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 moksyflokscyny u pacjentów z niewydolnością wątroby jest niewystarczające.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów i małp zaobserwowano wpływ moksyflokscyny 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 moksyflokscyny lub po długotrwałym leczeniu.

Moksyflokscyna, 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 moksyflokscyny, 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, moksyflokscyna 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 moksyflokscyna nie ma właściwości fototoksycznych i fotogenotoksycznych. W tych samych warunkach inne chinolony wykazywały takie właściwości.

Moksyflokscyna 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, nie zagrażające życiu komorowe zaburzenia rytmu.

Wiadomo, że chinolony powodują uszkodzenie chrząstek w dużych, obciążonych stawach u niedojrzałych zwierząt. Najniższe podawane doustnie dawki moksyflokscyny, które działały toksycznie na stawy u szceniąt, były 4-krotnie wyższe, 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 wyższemu niż maksymalne stężenie terapeutyczne.

Badania toksykologiczne przeprowadzone na szczurach i małpach (powtarzana dawka podawana przez 6 miesięcy) dowiodły braku toksycznego wpływu moksyflokscyny 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 moksyflokscyna przenika przez łożysko. Badania na szczurach (*p.o.* i *i.v.*) i małpach (*p.o.*) nie wykazały działań teratogennych ani zaburzeń płodności po podawaniu moksyflokscyny. U króliczych płodów obserwowano nieznaczne zwiększenie przypadków występowania wad rozwojowych kręgosłupa 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, kroscarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol 4000, żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii PP/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Blistry z folii Aluminium/Aluminium

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka tekturowe zawierające bezbarwne lub białe blistry z folii PP/Aluminium lub blistry z folii Aluminium/Aluminium:

opakowania zawierają: 5, 7 lub 10 tabletek powlekanych,

opakowania szpitalne zawierają: 25 (5 × 5), 50 (5 × 10) lub 70 (7 × 10) tabletek powlekanych,

opakowania zbiorcze zawierają: 80 (5 × 16) lub 100 (10 × 10) tabletek powlekanych.

Dostępne są pudełka tekturowe z blistrami z folii Aluminium/Aluminium, zawierającymi po jednej tabletkę powlekanej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowania przeznaczone na rynek polski: 5, 7 lub 10 tabletek powlekanych.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11432

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

15.04.2005, 14.04.2009

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