

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prixina, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 600 mg prulifloksacyny (*Prulifloxacinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletkę powlekana zawiera 76 mg laktozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana
Żółte, podłużne, tabletki powlekane.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt Prixina jest przeznaczony do leczenia następujących zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na prulifloksacynę:

- ostre niepowikłane zakażenie dolnego układu moczowego (zapalenie pęcherza moczowego);
- powikłane zakażenia dolnego układu moczowego;
- ostre nasilenia przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa.

W zapaleniu pęcherza moczowego, w ostrym nasileniu przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz w ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok obocznych nosa produkt Prixina należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.

Bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa należy odpowiednio zdiagnozować, zgodnie z krajowymi lub regionalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń układu oddechowego. Produkt Prixina w leczeniu bakteryjnego zapalenia zatok obocznych nosa można stosować jedynie u pacjentów, u których objawy utrzymują się krócej niż 4 tygodnie.

W leczeniu zakażeń należy opierać się na wynikach wrażliwości drobnoustrojów na antybiotyki, oznaczanej *in vitro* (antybiogram).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie w poszczególnych wskazaniach, zalecane u osób dorosłych:

- w ostrym niepowikłanym zakażeniu dolnego układu moczowego (zapalenie pęcherza moczowego): wystarczy jednorazowe podanie 1 tabletki 600 mg;
- w powikłanych zakażeniach dolnego układu moczowego: 1 tabletka 600 mg raz na dobę maksymalnie do 10 dni;
- w ostrym nasileniu przewlekłego zapalenia oskrzeli: 1 tabletka 600 mg raz na dobę przez okres do 10 dni;
- w ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok obocznych nosa: 1 tabletka 600 mg raz na dobę maksymalnie do 10 dni.

Czas trwania leczenia powikłanego zakażenia dolnego układu moczowego oraz ostrego nasilenia przewlekłego zapalenia oskrzeli zależy od ciężkości zakażenia i stanu klinicznego pacjenta; leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 48-72 h po ustąpieniu objawów.

Dzieci i młodzież

Ze względów bezpieczeństwa leku Prixina nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Sposób podawania

Produkt Prixina stosuje się doustnie, tabletki należy połknąć popijając wodą. Lek przyjmuje się z uwzględnieniem zaleceń dotyczących jednoczesnego spożywania pokarmów (patrz punkt 4.5).

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na prulifloksacynę, inne leki przeciwbakteryjne z grupy chinolonów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat do zakończenia procesu rozwoju kośćca.
- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą ścięgien związaną ze stosowaniem preparatów z grupy chinolonów.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Należy unikać stosowania prulifloksacyny u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów prulifloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).
- Podobnie jak inne leki z grupy chinolonów, produkt Prixina należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego, mogących sprzyjać powstawaniu drgawek lub obniżyć próg drgawkowy.
- Fluorochinolony, w tym prulifloksacyna, mają działanie hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. Nie zaleca się stosowania prulifloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie.
- Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku. Z tego względu u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków oraz osób z wcześniej rozpoznanym tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty (np. zespół Marfana, postać naczyniowa zespołu Ehlersa-Danlosa, zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze,

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

Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym.

- Podobnie jak w przypadku innych chinolonów, narażenie na działanie słońca lub promieniowania UV może wywołać reakcje fototoksyczności u pacjentów leczonych prulifloksacyną. Podczas leczenia produktem Prixina należy unikać nasłoneczniania oraz naświetlania promieniami UV. Jeśli wystąpią objawy fototoksyczności, leczenie należy przerwać.
- Produkt leczniczy Prixina należy ostrożnie stosować u pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (także utajonym), gdyż występuje u nich skłonność do reakcji hemolitycznych podczas stosowania leków przeciwbakteryjnych z grupy chinolonów.
- W następstwie leczenia innymi chinolonami rzadko obserwowano przypadki rhabdomyolizy, której objawami są ból mięśni, osłabienie, zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej i stężenia mioglobiny w osoczu oraz gwałtowne pogorszenie czynności nerek. W takich przypadkach należy uważnie obserwować pacjenta i podjąć odpowiednie działania, z możliwością przerwania leczenia włącznie.
- Stosowanie chinolonów może niekiedy wywołać krystalurię. Aby zapobiec zagęszczeniu moczu, należy podawać pacjentowi odpowiednią ilość płynów w trakcie leczenia produktem leczniczym należącym do tej grupy terapeutycznej.
- Nie ustalono tolerancji ani skuteczności produktu Prixina u pacjentów z niewydolnością wątroby.
- Przed przepisaniem leczenia antybiotykiem należy rozważyć lokalne i (lub) krajowe wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.
- Produkt Prixina zawiera laktozę i dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
- *Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane leku*
U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku i istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy organizmu (mięśniowo-szkieletowy, nerwowy, psychiczny i zmysły). Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego należy niezwłocznie przerwać stosowanie prulifloksacyny, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.
- *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 fluorochinolonomi 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 mięszzowego 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 prulifloksacyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore

kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien nie należy stosować kortykosteroidów.

Należy również doradzić pacjentom, żeby w razie pojawienia się bólu mięśni lub bólu wskazującego na zapalenie stawów, przerwali stosowanie produktu leczniczego oraz unikali obciążania chorej kończyny lub kończyn do czasu stwierdzenia, że nie wystąpiło zapalenie ścięgien.

- *Neuropatia obwodowa*
U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym prulifloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie, mrowienie, zdrętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).
- *Zaburzenia czynności wątroby*
Nie oceniano profilu tolerancji ani skuteczności leku Prixina u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na brak szczegółowych badań nie można ustalić dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku tej populacji pacjentów najbardziej wiarygodną metodą dostosowania dawki leku jest monitorowanie stężenia leku w osoczu.
- *Zaburzenia czynności nerek*
Ze względu na brak odpowiednich badań nie jest możliwe ustalenie dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min). Najpewniejszą metodą dobierania dawki u tych pacjentów jest monitorowanie stężenia leku w osoczu.
- *Wydłużenie odstępu QT*
Niektóre substancje z grupy fluorochinolonów były wiązane z występowaniem przypadków wydłużenia odstępu QT. Prulifloksacyna wykazuje bardzo słabą zdolność do indukowania wydłużenia odstępu QT.
- *Zaburzenia widzenia*
Jeśli wystąpią zaburzenia widzenia lub inne dolegliwości związane z narządem wzroku należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą.
- *Choroba związana z zakażeniem Clostridium difficile*
Biegunka, szczególnie ciężka, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia prulifloksacyną (w tym kilka tygodni po leczeniu) może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (CDAD, ang. Clostridium difficile-associated diarrhoea). CDAD może mieć różne nasilenie, od lekkiego do zagrażającego życiu, przy czym jego najcięższą formą jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). W związku z tym istotne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których podczas lub po leczeniu prulifloksacyną wystąpi ciężka biegunka. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia CDAD należy natychmiast przerwać terapię antybiotykową, w tym leczenie prulifloksacyną, oraz niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji klinicznej przeciwwskazane jest stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit. Ponadto należy podjąć stosowne środki kontroli zakażeń w celu uniknięcia ryzyka przeniesienia.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Jednoczesne stosowanie z cymetydyną, lekami zobojętniającymi zawierającymi glin i magnez lub preparatami zawierającymi żelazo i wapń, zmniejsza wchłanianie prulifloksacyny z przewodu pokarmowego. Dlatego produkt Prixina należy przyjmować 2 godziny przed podaniem lub 4 godziny po podaniu tych leków.

- Jednoczesne przyjmowanie prulifloksacyny z mlekiem powoduje zmniejszenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) oraz zmniejszenie wydalania prulifloksacyny z moczem, podczas gdy jednoczesne przyjmowanie pożywienia opóźnia i zmniejsza wartości stężeń maksymalnych.
- Probenecyd zmniejsza wydalanie prulifloksacyny z moczem.
- Należy dokładnie rozważyć możliwość jednoczesnego podawania produktu Prixina i fenbufenu, gdyż jednoczesne podanie niektórych chinolonów i fenbufenu może zwiększać ryzyko drgawek.
- Stosowanie leków z grupy chinolonów może powodować hipoglikemię u pacjentów z cukrzycą przyjmujących leki hipoglikemizujące.
- Jednoczesne podanie produktu Prixina i teofiliny może nieznacznie zmniejszyć klirens teofiliny, zwykle bez znaczenia klinicznego; jednak – podobnie jak w przypadku innych chinolonów – należy monitorować stężenie teofiliny w osoczu u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi lub innymi czynnikami ryzyka.
- Chinolony mogą nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna i jej pochodne. Podczas stosowania tych leków razem z produktem Prixina zaleca się ściśle kontrolować czas protrombinowy oraz inne odpowiednie parametry układu krzepnięcia.
- Wyniki badań na zwierzętach wykazują, że stosowanie nikardypiny może nasilać fototoksyczność prulifloksacyny.
- W badaniach klinicznych nie wykazano klinicznie istotnych interakcji w następstwie jednoczesnego podawania produktu Prixina z innymi lekami, stosowanymi zazwyczaj u pacjentów z chorobami wymienionymi w punkcie 4.1.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych, dotyczących narażenia na prulifloksacynę w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały teratogenności prulifloksacyny, inne toksyczne oddziaływania prulifloksacyny na reprodukcję zwierząt były obserwowane jedynie razem z objawami toksyczności u samic (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

U szczurów zaobserwowano zjawisko przenikania prulifloksacyny przez łożysko oraz przenikania w dużych ilościach do mleka matki. Podobnie jak inne chinolony, prulifloksacyna powoduje artropatię u młodych zwierząt, dlatego jej stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chinolony mogą powodować zawroty głowy i uczucie oszołomienia; dlatego pacjent powinien poznać reakcję swojego organizmu na przyjęty lek przed rozpoczęciem kierowania pojazdem, obsługiwanie urządzeń mechanicznych lub innych działań wymagających uwagi i koordynacji.

4.8. Działania niepożądane

Wymienione poniżej działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych produktu Prixina, oprócz działań niepożądanych o nieznanym częstości występowania. Nasilenie większości działań niepożądanych było niewielkie lub umiarkowane.

Częstość występowania oznaczono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA/ częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Niezbyt często</i>	jadłowstręt
<i>Rzadko</i>	utrata apetytu
Zaburzenia psychiczne*	
<i>Rzadko</i>	zaburzenia snu, senność, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego*	
<i>Niezbyt często</i>	ból głowy, zawroty głowy
<i>Rzadko</i>	pobudzenie psychoruchowe, zaburzenie smaku
Zaburzenia oka*	
<i>Rzadko</i>	przekrwienie gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika*	
<i>Rzadko</i>	uczucie zatkanego ucha
Zaburzenia naczyń	
<i>Rzadko</i>	uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Często</i>	bóle w nadbrzuszu
<i>Niezbyt często</i>	ból brzucha, biegunka, nudności, zapalenie żołądka, wymioty
<i>Rzadko</i>	nienaturalny stolec, zaburzenia żołądka i jelit, odbijanie, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie kątów ust, niestrawność, wzdęcia, dyskomfort w jamie ustnej, kandydoza jamy ustnej, zapalenie języka, rozstrzeń żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Niezbyt często</i>	świąd, wysypka, wykwity skórne
<i>Rzadko</i>	wyprysk na twarzy, rumień na twarzy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*	
<i>Rzadko</i>	ogólne bóle stawów, ból kostki, zaburzenia mięśni, drżenia mięśni
<i>Częstość nieznana</i>	nasilenie objawów miastonii
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	
<i>Rzadko</i>	gorączka
Badania diagnostyczne	
<i>Rzadko</i>	zwiększenie stężenia albumin zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia wapnia we krwi, zwiększenie liczby monocytów we krwi, zwiększenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności γ -GT, zwiększenie stężenia bilirubiny

* W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresja, zmęczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia snu i zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano również występowanie następujących działań niepożądanych (częstość nieznana): reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna w tym z obrzękiem naczynioruchowym, duszność, zespół Stevensa-Johnsona, hipoglikemia, niedoczulica, parestezje, drgawki, polekowe zapalenie skóry, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, fototoksyczność, tachykardia, rzekomobłoniaste zapalenie jelit.

W trakcie leczenia produktem Prixina może także wystąpić bezobjawowa krystaluria bez zmiany stężenia kreatyniny, z zaburzeniami parametrów czynności wątroby i eozynofilią. W obserwowanych przypadkach zaburzenia te przebiegały bezobjawowo i były przemijające.

Podczas stosowania produktu Prixina nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych lub zaburzeń wyników badań laboratoryjnych, które nie zostały wymienione powyżej, a które obserwowano u pacjentów otrzymujących inne chinolony.

Dane pochodzące z monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu zawierają pojedyncze doniesienia na temat schorzeń ścięgien (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

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

Doustne podanie prulifloksacyny w dawce jednorazowej do 5000 mg/kg mc. nie powodowało śmiertelności u samców i samic myszy, szczurów i psów.

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu Prixina u ludzi. Podczas testowania u zdrowych ochotników wykazano dobrą tolerancję produktu Prixina w dawce do 1200 mg na dobę podawanej przez 12 dni.

W razie ostrego przedawkowania należy opróżnić żołądek (wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka), a następnie wdrożyć leczenie podtrzymujące i uważnie obserwować pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: fluorochinolony, kod ATC: J01MA17

Prulifloksacyna jest lekiem przeciwbakteryjnym o szerokim spektrum działania, należącym do grupy fluorochinolonów i wykazującym znaczną skuteczność. Po podaniu doustnym prulifloksacyna wchłania się z przewodu pokarmowego i jest szybko przekształcana w czynny metabolit – ulifloksacynę (patrz punkt 5.2).

Mechanizm działania

Prixina *in vitro* działa bakteriobójczo na wiele szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Prulifloksacyna wywiera bakteriobójcze działanie poprzez wybiórcze hamowanie aktywności gyrazy DNA, głównego enzymu bakteryjnego, mającego wpływ na proces duplikacji, transkrypcji i naprawy DNA.

Mechanizm powstawania oporności

Oporność bakterii na prulifloksacynę (tak jak w przypadku innych fluorochinolonów) najczęściej rozwija się w wyniku spontanicznych mutacji w genie kodującym bakteryjną gyrazę DNA. *In vitro* obserwowano, że bakterie odporne na fluorochinolony są również odporne na prulifloksacynę (tzw. oporność krzyżowa).

Natomiast ze względu na specyficzny mechanizm oporności na fluorochinolony, nie obserwowano oporności krzyżowej między prulifloksacyną a antybiotykami należącymi do innych grup, dlatego produkt Prixina może działać nawet na szczepy bakterii opornych na antybiotyki aminoglikozydowe, penicyliny, cefalosporyny i tetracykliny.

Stężenia graniczne

Na podstawie danych dotyczących działania przeciwbakteryjnego, pochodzących z NCCLS (ang. National Committee for Clinical Laboratory Standards) oraz danych farmakokinetycznych, sugeruje się następujące stężenia graniczne: wrażliwe - MIC ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, średnio wrażliwe - MIC >1 do <4 $\mu\text{g/ml}$, odporne - MIC ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Należy wziąć pod uwagę, że rozpowszechnienie nabytej oporności może się zmieniać w zależności od regionu geograficznego i od upływu czasu dla poszczególnych szczepów bakterii, dlatego też należy opierać się na miejscowych danych na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do eksperta, gdy występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że użyteczność leku, co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Informacja zamieszczona w tabeli przedstawia zakres działania przeciwbakteryjnego prulifloksacyny:

Szczepy zwykle wrażliwe	
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie	<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Bakterie tlenowe Gram-ujemne	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koserii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

	<i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> (w tym <i>S. flexneri</i> i <i>S. sonnei</i>)
Bakterie beztlenowe	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i>
Szczepy, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej	
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie	<i>Enterococcus avium</i> * <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
Bakterie tlenowe Gram-ujemne	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> * <i>Escherichia coli</i> (w tym enterokrwotoczne i wytwarzające enterotoksynę) <i>Serratia marcescens</i> *
Szczepy odporne	
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie	<i>Enterococcus</i> odporne na wancomycynę <i>Staphylococcus aureus</i> odporne na metycylinę
Bakterie tlenowe Gram-ujemne	<i>Providencia stuartii</i>
Bakterie beztlenowe	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium difficile</i>

* Gatunki o wrodzonej średniej wrażliwości

Inne informacje

Badania *in vitro* wykazały, że prulifloksacyna lepiej przenika do komórek bakterii oraz wykazuje dłuższy efekt poantybiotykowy niż porównywane fluorochinolony.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Prulifloksacyna jest prolekiem czynnego metabolitu, ulifloksacyny.

Wchłanianie

Prulifloksacyna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (T_{max} wynosi około 1 h) i jest przekształcana w ulifloksacynę. Po podaniu leku w dawce jednorazowej 600 mg średnie stężenie maksymalne ulifloksacyny w osoczu wynosiło 1,6 µg/ml, a AUC – 7,3 µg·h/ml. W stanie równowagi, który lek osiąga po 2 dniach podawania doustnego jednej dawki w ciągu doby, wartości C_{max} i AUC wynosiły odpowiednio 2 µg/ml oraz 7,6 µg·h/ml.

Pokarm opóźnia i nieznacznie zmniejsza stężenie maksymalne ulifloksacyny w osoczu, ale nie wpływa na AUC.

Dystrybucja

U ludzi stosunek średniego stężenia ulifloksacyny w płucach do analogicznej wartości w osoczu zwiększa się wraz z upływem czasu. Po 24 h od podania leku średnie stężenie czynnego metabolitu, ulifloksacyny, w tkankach człowieka jest 5-krotnie większe niż w osoczu, co potwierdzają wyniki otrzymane u zwierząt, gdzie stężenia ulifloksacyny w płucach i nerkach były większe niż w osoczu (odpowiednio 1,2-2,8-krotnie oraz 3-8-krotnie).

Podobnie dane z dystrybucji ulifloksacyny do zatok przynosowych człowieka wykazały stosunek wartości współczynnika AUC między tkankami a osoczem odpowiednio: 3,0 dla komórek sitowych i 2,4 dla komórek małżowin nosowych.

Wiązanie z białkami osocza, zarówno *in vitro*, jak i *ex vivo* wynosi u ludzi około 50% i zależy od stężenia leku.

Niewielkie stężenia ulifloksacyny wykryte w płynie mózgowo-rdzeniowym u psów po podaniu dożylnym, oraz u ludzi otrzymujących lek doustnie w dawkach wielokrotnych świadczą, że ulifloksacyna w niewielkim stopniu przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Metabolizm prulifloksacyny u ludzi i zwierząt jest porównywalny. Badania na zwierzętach wykazały, że przemiany metaboliczne prulifloksacyny rozpoczynają się podczas wchłaniania jelitowego, a kończą – podczas przejścia leku przez wątrobę.

Zidentyfikowane metabolity prulifloksacyny obejmują – oprócz ulifloksacyny – także związki o mniejszym znaczeniu, takie jak postać diolowa, pochodne glukuronidowe, okso-pochodne oraz pochodna etylenodiaminy. Stężenie oraz działanie przeciwbakteryjne tych związków są niewielkie w porównaniu z substancją czynną.

W badaniu *in vitro* nie obserwowano istotnych interakcji z izoenzymami cytochromu P-450, z wyjątkiem niewielkiego zahamowania CYP 1A1/2, czego skutkiem jest nieznaczne zmniejszenie klirensu teofiliny. Ze względu na fakt, że metyloksantyny, a zwłaszcza teofilina, są głównymi substratami CYP 1A1/2, interakcje z substratami innych izoenzymów (patrz warfaryna) mają znacznie mniejsze znaczenie.

Wydalenie

Okres półtrwania czynnego metabolitu prulifloksacyny, tj. ulifloksacyny, wynosi około 10 h, zarówno po podaniu dawki jednorazowej, jak i dawek wielokrotnych w stanie równowagi u ludzi; u zwierząt (szczury, psy, małpy) mieszczą się w przedziale od 2 do 12 godzin.

Badania farmakokinetyki prulifloksacyny u ludzi wykazały, że lek jest wydalany głównie z kałem.

Radioaktywność wykryta w moczu i w kale po doustnym podaniu 600 mg wynosiła w sumie około 95% podanej dawki (wyniki te potwierdzają poprzednie badania przeprowadzone na zwierzętach – szczurach, psach i małpach).

Z moczem wydalone jest do 16,7% podanej dawki przeliczonej na mole. Klirens nerkowy ulifloksacyny wynosi około 170 ml/min.

Wydalenie ulifloksacyny przez nerki następuje w wyniku przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka prulifloksacyny u pacjentów w podeszłym wieku jest podobna jak u pozostałych dorosłych – nie zmienia się z wiekiem i dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek, po doustnym podaniu 600 mg prulifloksacyny średnie stężenie ulifloksacyny w osoczu wynosiło od 1,3 do 1,62 µg/ml, AUC – od 13,71 do 23,33 µg·h/ml, a okres półtrwania – od 12,3 do 32,4 h. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami jej klirens ulega zmniejszeniu, proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Głównym celem przeprowadzonych badań była ocena wpływu prulifloksacyny na chrząstkę stawową, nerki, przewód pokarmowy i wątrobę.

Nie zaobserwowano toksycznego wpływu na chrząstkę stawową (młode psy) w zakresie dawek do 3-krotnie większych niż dawki lecznicze.

Nie zaobserwowano toksycznego wpływu na wątrobę (psy), nerki (psy i szczury) w zakresie dawek odpowiednio do 6, 10 i 12-krotnie większych niż dawki lecznicze.

Lek nie powodował wydłużenia odstępu QT *in vivo* ani nie wpływał hamująco na opóźniony potasowy prąd repolaryzacyjny (HERG) *in vitro*.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały teratogenności prulifloksacyny, a wpływ na płodność, embriogenezę i płód obserwowano jedynie razem z objawami toksyczności u samic.

Mutagenność

Standardowe badania genotoksyczności wykazały dodatni wpływ prulifloksacyny w testach przeprowadzonych *in vitro* na liniach komórkowych ssaków, wyniki ujemne uzyskano *in vivo* oraz w badaniach na bakteriach. Działanie to może wynikać z hamującego wpływu dużych stężeń prulifloksacyny na aktywność topoizomerazy II.

Rakotwórczość

Wyniki badań średniookresowych w modelach indukcja-promocja, nie wykazały działania rakotwórczego prulifloksacyny. Nie przeprowadzono długookresowych badań rakotwórczości.

Antygenowość

Prulifloksacyna nie wykazuje działania antygenowego.

Fototoksyczność

Prulifloksacyna wywołuje reakcje fototoksyczności, chociaż badania porównawcze przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że działanie to jest słabsze niż w przypadku innych fluorochinolonów (ofloksacyny, enoksacyny, pefloksacyny, kwasu nalidyksowego i lomefloksacyny). Wiele chinolonów ma również właściwości fotomutagenne lub fotokarcinogenne, czego nie można wykluczyć w przypadku prulifloksacyny.

Neurotoksyczność

Prulifloksacyna podawana szczurom doustnie, w powtarzanych dawkach (3000 mg/kg mc./dobę) wielokrotnie przewyższających dawkę terapeutyczną stosowaną u ludzi, wywoływała krystalurię z wytrącaniem się ulifloksacyny.

Kardiotoksyczność

Badania przeprowadzone na psach wykazały, że prulifloksacyna nie powoduje istotnych zmian w EKG. W szczególności, we wszystkich podawanych dawkach nie obserwowano zmian odstępu QT, ani u uśpionych psów po dożylnym podaniu w dawce jednorazowej, ani u przytomnych psów po doustnym podawaniu przez 6 miesięcy. W badaniach *in vitro* potwierdzono brak hamującego wpływu na opóźniony potasowy prąd repolaryzacyjny (HERG).

Toksyczny wpływ na stawy

Prulifloksacyna, podobnie jak inne fluorochinolony, powoduje artropatie jedynie u młodych zwierząt.

Toksyczny wpływ na oko

Badania prowadzone na małpach, którym podawano doustnie prulifloksacynę raz na dobę w dawce 26,4 mg/kg mc. lub 58,2 mg/kg mc. przez 52 tygodnie, nie wykazały działań niepożądanych leku na budowę lub czynność oka.

Rabdomioliza

Ulifloksacyna podawana dożylnie królikom w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę przez 14 kolejnych dni nie powodowała wystąpienia rabdomiolizy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

laktoza, jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna
kroskarmeloza sodowa
powidon
krzemionka koloidalna, bezwodna

magnezu stearynian

Otoczka:

hypromeloza
glikol propylenowy
tytanu dwutlenek (E 171)
talk
żelaza tlenek (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające:

1 blister z odpowiednio 1, 2 lub 5 tabletkami powlekаныmi lub 2 blistry po 5 tabletek powlekanych.
Blistry są wykonane z termoplastycznego zgrzanego materiału (poliamid/aluminium/PCV) oraz folii zamykającej (aluminium/PCV).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Rzym
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11841

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.09.2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.02.2010

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

20.11.2019