

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avelox, 400 mg/250 ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 butelka lub 1 worek 250 ml zawiera 400 mg moksyflokscyny (*Moxifloxacinum*) w postaci chlorowodoru.

1 ml zawiera 1,6 mg moksyflokscyny w postaci chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 250 ml roztworu do infuzji zawiera 787 mg (34 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przejrzysty, żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Avelox jest wskazany w leczeniu:

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

Moksyflokscynę można stosować tylko wówczas, jeśli uzna się, że nie jest właściwe zastosowanie innych leków przeciwbakteryjnych zalecanych w tych zakażeniach jako leki pierwszego rzutu.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

W badaniach klinicznych u większości pacjentów zmieniono drogę podania na doustną w ciągu 4 dni (w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc) lub 6 dni (w leczeniu powikłanego zakażenia skóry i tkanki podskórnej). Zalecany całkowity czas trwania leczenia, dożylnego i doustnego, wynosi od 7 do 14 dni w pozaszpitalnym zapaleniu płuc i od 7 do 21 dni w powikłanym zakażeniu skóry i tkanki podskórnej.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek ani u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii, np. hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (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.

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 punkt 4.3).

Sposób podawania

Do podawania dożylnego; **ciągła infuzja w ciągu 60 minut** (patrz także punkt 4.4).

Jeśli jest to wskazane ze względów medycznych, roztwór do infuzji można podawać przez dren „T”, razem ze zgodnymi roztworami do infuzji (patrz punkt 6.6).

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na 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 ścięgien, występujące w związku z leczeniem chinolonami.

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

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

Moksyfloksacyny nie należy stosować jednocześnie 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 Childa-Pugha) oraz u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz przekracza pięciokrotnie górną granicę normy.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Wydłużenie odstępu QT_c i stany kliniczne mogące wiązać się z wydłużeniem odstępu QT_c

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

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

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

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

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

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

Reakcje nadwrażliwości i reakcje alergiczne

Opisywano wystąpienie reakcji nadwrażliwości i reakcji alergicznych po pierwszym podaniu fluorochinolonów, w tym moksyflokscyny. Reakcje anafilaktyczne mogą prowadzić do zagrażającego życiu wstrząsu, w niektórych przypadkach już po podaniu pierwszej dawki leku. W takim przypadku należy odstawić moksyflokscynę i zastosować odpowiednie leczenie (np. przeciwwstrząsowe).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu moksyflokscyny 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

W związku ze stosowaniem moksyflokscyny występowały pęcherzowe reakcje skórne, 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, zdrtwienia lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne

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

Biegunka 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 (AAD, ang. antibiotic associated diarrhea) i zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku (AAC, ang. antibiotic-associated colitis), w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i biegunka wywołana przez *Clostridium difficile*. Nasilenie tych stanów może obejmować zakres od lekkiej biegunki do zapalenia jelita grubego zakończonego zgonem. Należy to uwzględnić, przeprowadzając rozpoznanie różnicowe u pacjentów, u których w czasie lub po zakończeniu leczenia moksyflokscyną wystąpiła ciężka biegunka. Jeśli podejrzewa się lub potwierdzono 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 zerwanie 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 (np. unieruchomienia) chorego ścięgna (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 niewydolności nerek.

Zaburzenia widzenia

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia widzenia lub problemy z oczami, należy natychmiast zasięgnąć porady okulisty (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Chinolony wywołują reakcje nadwrażliwości na światło. Jednakże badania wykazały, że występuje małe ryzyko wywołania nadwrażliwości na światło przez moksyflokscynę. Niemniej jednak zaleca się, aby pacjenci przyjmujący moksyflokscynę 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 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 nieklinicznych wynika, że może to prowadzić do zapalenia tkanki okołotętniczej.

Ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich

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

Pacjenci kontrolujący zawartość sodu w diecie

Dawka tego produktu leczniczego zawiera 787 mg (około 34 mmol) sodu. Należy to brać pod uwagę podczas stosowania u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Wpływ na testy biologiczne

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 wielooporne szczepy gronkowca złocistego

Nie zaleca się stosowania moksyflokscyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez wielooporne szczepy gronkowca złocistego (MRSA, ang. multi-resistant *Staphylococcus aureus*). Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi zakażenie wywołane 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 lekami

Nie można wykluczyć, że moksyflokscyna oraz inne produkty lecznicze, mogące wydłużać odstęp QT, mają addycyjny wpływ na wydłużenie odstępu QT. Może prowadzić to do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*.

Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie moksyflokscyny razem z którymkolwiek z poniższych leków (patrz także punkt 4.3):

- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- leki przeciwpsychotyczne (np. fenotiazyny, pimozyd, sertindol, haloperydol, sultopryd),
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,
- niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe (np. sakwinawir, sparflokscyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna),

- niektóre leki przeciwhistaminowe (terfenadyna, astemizol, mizolastyna),
- inne (cyzapryd, winkamina podawana dożylnie, beprydyl, difemanil).

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

Po wielokrotnym podawaniu zdrowym ochotnikom, przyjmującym jednocześnie moksyfloksacynę i digoksynę, zaobserwowano zwiększenie maksymalnego stężenia C_{max} digoksyny w osoczu (o około 30%), bez wpływu na wartości pola pod krzywą (AUC) 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 hiperglikemii. Jednakże obserwowane zmiany w farmakokinetyce glibenklamidu nie miały wpływu na zmiany parametrów farmakodynamicznych (stężenie glukozy we krwi, insulina). Dlatego też nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy glibenklamidem i moksyfloksacyną.

Zmiany wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio)

U pacjentów przyjmujących leki przeciwbakteryjne, a szczególnie fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, 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 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 u kobiet w 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 fluorochinolonomi, 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 moksyflokscyna w małych ilościach przenika do mleka matki. Brak danych dotyczących ludzi. W związku z wykazanym doświadczalnie ryzykiem uszkodzenia chrząstek obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia 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 produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże fluorochinolony, również moksyflokscyna, 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 w badaniach klinicznych z moksyflokscyną podawaną w dawce 400 mg raz na dobę, dożylnie lub doustnie [podanie wyłącznie dożylnie, sekwencyjne (dożylnie i doustne) i doustne], uszeregowane wg częstości występowania, zebrano w poniższej tabeli.

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

W 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			

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
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 wstrząs bardzo rzadko zagrażający życiu (patrz punkt 4.4), obrzęki alergiczne, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani, mogący zagrażać życiu, patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperlipidemia	hiperglikemia, hiperurykemia	
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 (w tym bardzo rzadko utrata smaku), splątanie i dezorientacja, zaburzenia snu (zazwyczaj bezsenność), drżenia, zawroty głowy, senność	hipoestezja, zaburzenia węchu (w tym brak węchu), niezwykle sny, zaburzenia koordynacji (w tym zaburzenia chodu, zwłaszcza na skutek zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego lub obwodowego), 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 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, niedociśnienie	

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 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)	zapalenie wątroby o piorunującym przebiegu mogące prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (w tym do zgonu, patrz punkt 4.4)

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

Podczas stosowania innych fluorochinolonów zanotowano bardzo rzadko następujące 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, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9. Przedawkowanie

Brak specyficznych środków zaradczych zalecanych po przypadkowym przedawkowaniu. W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe. Należy kontrolować EKG, gdyż może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne podanie węgla aktywnego i moksyflokscyny w dawce 400 mg w postaci doustnej lub dożylniej prowadzi do wyraźnego 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 na moksyflokscynę po doustnym przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Moksyflokscyna hamuje wpływ na obie 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

Na oporność na fluorochinolony może mieć wpływ mutacja 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 moksyflokscyną i innymi fluorochinolonami. Mechanizmy oporności

charakterystyczne dla innych grup leków przeciwbakteryjnych nie wpływają na aktywność moksyflokscyny.

Wartości graniczne

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

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

Wrażliwość mikrobiologiczna

Oporność nabyta niektórych gatunków drobnoustrojów może 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 potrzeby należy zwrócić się do eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalną lekooporność przydatność tego leku w leczeniu niektórych zakażeń może budzić wątpliwości.

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B) Grupa <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> i <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)* Grupa <i>Streptococcus viridans</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Prevotella spp.</i> *

<u>Inne</u> <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Gatunki, u których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Gatunki o oporności naturalnej
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Skuteczność została dowiedziona w badaniach klinicznych. + Wśród metycylinoopornych szczepów <i>S. aureus</i> występuje wysokie prawdopodobieństwo oporności na fluorochinolony. Wśród metycylinoopornych szczepów <i>S. aureus</i> odnotowano współczynnik oporności na moksyflokscynę >50%. # Szczepy wytwarzające β-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) są zwykle odporne także na fluorochinolony.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i biodostępność

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

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

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

Dystrybucja

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

Maksymalne stężenia 5,4 mg/kg i 20,7 mg/l (średnia geometryczna), odpowiednio w błonie śluzowej oskrzeli i płynie powlekałym nabłonek oddechowy, występowały po 2,2 godziny od podania dawki doustnej. Analogiczne maksymalne stężenie w makrofagach pęcherzykowych wynosiło 56,7 mg/kg. W płynie pęcherzy skórnych obserwowano stężenia 1,75 mg/l po 10 godzinach od podania dożylnego.

Stwierdzono, że zmiana w czasie stężeń niezwiązanego leku w płynie śródmiąższowym przebiega podobnie jak w osoczu, z maksymalnym stężeniem niezwiązanego leku wynoszącym 1,0 mg/l (średnia geometryczna) występującym około 1,8 godziny po podaniu dożylnym.

Metabolizm

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 ludzi; oba są nieczynne mikrobiologicznie.

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

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 Childa-Pugha) nie można stwierdzić, czy występują jakiegokolwiek różnice w zakresie mierzonych parametrów farmakokinetycznych w stosunku do osób zdrowych. W przypadku niewydolności wątroby zaobserwowano zwiększone stężenie metabolitu M1 w osoczu, zaś narażenie na lek macierzysty było porównywalne z obserwowanym u zdrowych ochotników. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania moksyfloksacyny u pacjentów z niewydolnością wątroby jest niewystarczające.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Po dotętnicznym podaniu leku, 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 hodowli komórek ssaków. Testy *in vivo* nie wykazały właściwości genotoksycznych moksyflokscyny, mimo że stosowano bardzo duże dawki leku. W badaniach inicjacja-promocja, przeprowadzonych na szczurach, moksyflokscyna nie była karcinogenna.

Badania *in vitro* ujawniły, że moksyflokscyna wpływa na czynność elektrofizjologiczną serca, wydłużając 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 leku, tj. im krótszy był czas, tym większe wydłużenie odstępu QT. Nie obserwowano wydłużenia odstępu QT, jeśli dawkę 30 mg/kg mc. podawano w infuzji trwającej 60 minut.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny 1 N (do ustalenia pH)
Roztwór sodu wodorotlenku 2 N (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 lekami, oprócz podanych w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

Worek poliolefinowy: 3 lata
Butelka szklana: 5 lat
Zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu i (lub) rozcieńczeniu.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze poniżej 15°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Worki poliolefinowe 250 ml, w worku zewnętrznym z folii aluminiowej, w tekturowym pudełku, zawierającym 5 lub 12 worków.

Butelki 250 ml z bezbarwnego szkła (typu 2) z korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowym oraz aluminiowym wieczkiem, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera:

- jedną butelkę

lub

- 5 butelek (każda butelka zapakowana w tekturowe pudełko) zawiniętych folią.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tylko do jednorazowego użycia. Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

Następujące roztwory do infuzji są uznane za zgodne z moksyflokscyną, 400 mg, roztwór do infuzji: woda do wstrzykiwań, 0,9% roztwór chlorku sodu, 1 molarny roztwór chlorku sodu, 5%, 10%, 40% roztwór glukozy, 20% roztwór ksylitolu, roztwór Ringera, złożony roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna, roztwór Ringera z mleczanami).

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

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

Podczas przechowywania w niskiej temperaturze może następować krystalizacja roztworu, który się ponownie rozpuści w temperaturze pokojowej. Dlatego nie zaleca się przechowywania roztworu do infuzji w temperaturze poniżej 15°C.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG

D-13342 Berlin

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16643

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

Data wydania pierwszego Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 kwietnia 2010 r.

Data przedłużenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO