

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Moxinea, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 400 mg moksyflokscyny (*Moxifloxacinum*), w postaci moksyflokscyny chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 1,69 mg sodu (w postaci kroskarmelozy sodowej)

Każda tabletkę zawiera 0,465 mg żółcieni pomarańczowej (E 110), lak

Każda tabletkę zawiera 0,381 mg czerwieni koszenilowej (E 124), lak

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Ciemnoczerwona tabletkę powlekana o wydłużonym, wypukłym kształcie z wytłoczonym „MOXI” po jednej stronie i „400” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Moxinea 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 wyboru lub jeżeli po ich zastosowaniu zakażenie to nie ustąpiło:

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok
- Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym zapalenia oskrzeli.
W ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok i ostrym zaostrzeniu obturacyjnej choroby płuc, w tym zapaleniu oskrzeli, produkt Moxinea 400 mg należy stosować tylko wtedy, gdy uważa się, że stosowanie innych środków przeciwbakteryjnych, które są powszechnie zalecane w leczeniu tych zakażeń, jest nieodpowiednie.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc, oprócz ciężkich przypadków.
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej o małym 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 Moxinea 400 mg, tabletki powlekane nie jest zalecany do leczenia zapalenia narządów miednicy mniejszej o małym 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).

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

- Pozaszpitalne zapalenie płuc,
- Powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej.

Produktu Moxinea, 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

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

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek od umiarkowanej do ciężkiej oraz u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii, np. hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (więcej szczegółów patrz punkt 5.2).

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

Dzieci i młodzież

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

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

- Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc: 5-10 dni.
- Pozaszpitalne zapalenie płuc: 10 dni.
- Ostre bakteryjne zapalenie zatok: 7 dni.
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej o małym i umiarkowanym nasileniu: 14 dni.

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

Terapia sekwencyjna (leczenie dożylne, a następnie doustne)

W badaniach klinicznych z zastosowaniem terapii sekwencyjnej u większości pacjentów zmieniono drogę podania leku z dożylnej na doustną w ciągu 4 dni (pozaszpitalne zapalenie płuc) lub 6 dni (powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej). Zalecany całkowity czas trwania leczenia dożylnego i doustnego wynosi 7–14 dni u pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc oraz 7–21 dni u pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanki podskórnej.

Nie należy zwiększać zalecanej dawki (400 mg raz na dobę) ani wydłużać czasu trwania leczenia.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na moksyflokscynę, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w rozdziale 6.1.
- Cięża 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, szczególnie niewyrównaną hipokaliemią.
- Bradykardią o znaczeniu klinicznym.
- Istotną klinicznie niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory.
- Objawowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie.

Moksyflokscyny nie należy stosować równocześnie z innymi lekami, które wydłużają odstęp QT (patrz także punkt 4.5).

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać stosowania produktu Moxinea 400 mg u pacjentów, którzy w przeszłości doświadczyli poważnych działań niepożądanych podczas stosowania produktów zawierających chinolon lub fluorochinolony (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów preparatem Moxinea 400 mg należy rozpoczynać tylko przy braku alternatywnych opcji leczenia i po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz także punkt 4.3).

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

Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca

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

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

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

Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo

- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdza).

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

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem na oddziale ratunkowym w przypadku nagłego wystąpienia bólu brzucha, klatki piersiowej lub pleców.

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

Wydłużenie odstępu QTc i objawy kliniczne potencjalnie z tym związane

U niektórych pacjentów moksyflokscyna powodowała wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie. Przeprowadzona analiza zapisów EKG, wykonywanych w czasie trwania badań klinicznych, wykazała po podaniu moksyflokscyny wydłużenie odstępu QTc 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 QTc i w związku z tym mogą być one bardziej wrażliwe na leki, które wydłużają odstępn QTc. Także pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na związane ze stosowaniem leków zmiany w długości odstępu QT.

Należy zachować ostrożność podając pacjentom przyjmującym moksyflokscynę leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu we krwi (patrz również punkty 4.3 i 4.5).

Moksyflokscynę 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 moksyflokscyny w surowicy. Dlatego też nie należy przekraczać zalecanej dawki leku.

Jeśli w czasie leczenia moksyflokscyną 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 moksyflokscyny. Reakcje anafilaktyczne mogą prowadzić do zagrażającego życiu wstrząsu, nawet już po podaniu pierwszej dawki.

W takich przypadkach występowania poważnych objawów nadwrażliwości należy odstawić moksyflokscynę i zastosować odpowiednie leczenie (np. przeciwwstrząsowe).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu moksyflokscyny zgłaszano 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 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 wystąpią objawy nieprawidłowej czynności wątroby, należy wykonać badania (testy) oceniające czynność tego narządu.

Ciężkie pęcherzowe reakcje skórne

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN: znana również jako zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i ostra uogólniona wysypka

krostkowa (AGEP), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, opisywano podczas stosowania moksyflokscyny. (patrz punkt 4.8). W momencie przepisywania pacjentom należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i poddać ich ścisłej obserwacji. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na takie reakcje, należy natychmiast odstawić moksyflokscynę i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub AGEP po zastosowaniu moksyflokscyny, nie wolno w żadnym momencie wznawiać leczenia moksyflokscyną u tego pacjenta.

Pacjenci ze skłonnością do 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 obniżać próg drgawkowy. Jeśli wystąpią drgawki, należy przerwać podawanie moksyflokscyny i zastosować odpowiednie leczenie.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej lub czuciowo-ruchowej powodujące parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym moksyflokscyną należy zalecić poinformowanie lekarza przed kontynuowaniem leczenia, jeśli wystąpią objawy neuropatii, takie jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnego stanu (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, zgłaszano 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 ścięgna i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie wyłącznie, ścięgno Achillesa), czasami obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia chinolonami i fluorochinolonami i stwierdzono, że występują nawet do kilku miesięcy po przerwaniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgien i zerwania ścięgna jest zwiększone u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z przeszczepami narządów litych oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Przy pierwszych oznakach zapalenia ścięgien (np. bolesny obrzęk, zapalenie) należy przerwać leczenie produktem Moxinea 400 mg i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Nie należy stosować kortykosteroidów w przypadku wystąpienia objawów tendinopatii.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów w podeszłym wieku, u których występują zaburzenia czynności nerek, należy stosować moksyfloksacynę 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 jakiegokolwiek zmiany dotyczące oczu, należy natychmiast zasięgnąć porady okulisty (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Zaburzenia glikemii

Podobnie jak w przypadku wszystkich fluorochinolonów, podczas stosowania moksyfloksacyny zgłaszano zaburzenia glikemii, w tym hipoglikemię i hiperglikemię. Zaburzenia glikemii wystąpiły głównie u chorych na cukrzycę, w podeszłym wieku, otrzymujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe (np. sulfonilomoczniki) lub insulinę. Zgłaszano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U pacjentów z cukrzycą zaleca się staranne monitorowanie 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.

Długotrwałe, opóźniające i potencjalnie nieodwracalne poważne działania niepożądane leku

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku, bardzo rzadko obserwowano przedłużające się (trwające miesiące lub lata), powodujące inwalidztwo i potencjalnie nieodwracalne, ciężkie działania niepożądane wpływające na różne, czasem wielokrotne, układy ciała (układ mięśniowo-szkieletowy, nerwowy, psychiczny i zmysły) i wcześniej istniejące czynniki ryzyka. Moksyfloksacynę należy natychmiast odstawić po pojawieniu się pierwszych oznak wystąpienia jakichkolwiek poważnych działań niepożądanych, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem w celu uzyskania porady.

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 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 Moxinea 400 mg, tabletki powlekane.

Zapalenie narządów miednicy mniejszej może być wywołane przez oporny na fluorochinolony szczep *Neisseria gonorrhoeae*. Dlatego też leczenie empiryczne moksyflokscyną należy stosować w skojarzeniu z innym odpowiednim antybiotykiem (np. cefalosporyną), chyba że można wykluczyć zakażenie opornym na moksyflokscynę 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 moksyflokscyny w leczeniu ciężkich zakażeń pooperacyjnych, zapalenia powięzi i zakażeń stopy cukrzycowej z zapaleniem szpiku kostnego nie została ustalona.

Wpływ na testy biologiczne

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

Pacjenci z zakażeniami wywołanymi przez gronkowca złocistego opornego na metycylinę (MRSA)

Nie zaleca się stosowania moksyflokscyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez gronkowca złocistego opornego na metycylinę (MRSA, ang. *Methicilin-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 młodych zwierząt (patrz punkt 5.3) stosowanie moksyflokscyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze

Produkt Moxinea 400 mg, tabletki powlekane zawiera barwniki: żółcień pomarańczowa (E 110), lak i czerwień koszenilowa (E 124), lak, które mogą powodować reakcje alergiczne.

Produkt Moxinea 400 mg zawiera sód. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną, to znaczy zasadniczo „wolny od sodu”.

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 moksyflokscynę 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 moksyflokscyna 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),
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,
- niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sakwinawir, sparflokscyna, erytromycyna *i.v.*, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna)
- niektóre leki przeciwhistaminowe (terfenadyna, astemizol, mizolastyna)
- inne (cyzapryd, winkamina *i.v.*, beprydyl, difemanil).

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

Należy zachować około 6-godzinny odstęp między przyjmowaniem moksyflokscyny i preparatów, w skład których wchodzi związek dwu- lub trójwartościowych kationów (np. leki zobojętniające zawierające magnez lub glin, didanozyna w postaci tabletek, sukralfat oraz leki zawierające żelazo lub cynk).

Jednoczesne podanie węgla aktywowanego i moksyflokscyny 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 moksyflokscynę i digoksynę, zaobserwowano zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) digoksyny w osoczu (o około 30%), bez wpływu na wartości pola pod krzywą (AUC) lub najmniejsze 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 moksyflokscyny i glibenklamidu spowodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia glibenklamidu w osoczu o około 21%. Skojarzone stosowanie glibenklamidu i moksyflokscyny może teoretycznie doprowadzić do lekkiej i przemijającej hiperglikemii. 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 moksyflokscyną.

Zmiany wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio)

U pacjentów przyjmujących leki przeciwbakteryjne, a szczególnie fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny, opisano wiele przypadków wskazujących na nasilenie działania 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 moksyflokscyny 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

Moksyflokscyna nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z żywnością, w tym także z produktami nabiałowymi.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania moksyflokscyny 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 młodych zwierząt i odwracalnego uszkodzenia stawu u dzieci leczonych niektórymi fluorochinolonami, moksyflokscyny 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. Brak danych dotyczących ludzi. W związku z wykazanim doświadczalnie ryzykiem uszkodzenia chrząstek obciążonych stawów u młodych zwierząt, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia moksyflokscyną (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem moksyflokscyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże fluorochinolony, również moksyflokscyna, mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów, 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 z moksyflokscyną 400 mg (leczenie doustne i sekwencyjne), łącznie z objawami pochodzącymi z raportów po wprowadzeniu leku na rynek, 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 częstością. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznane
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,		Zwiększenie stężenia protrombiny (zmniejszenie wskaźnika INR)	

		trombocytoza, eozynofilia, wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie 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 endokrynologii -czne			Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia.	Hiperglikemia, hiperurykemia.	Hipoglikemia, śpiączka hipoglikemiczna	
Zaburzenia psychiczne*		Reakcje lękowe, nadaktywność psychoruchowa, pobudzenie.	Chwiejność emocjonalna, depresja (bardzo rzadko mogąca prowadzić do zachowań autoagresywnych, takich jak: wyobrażenia lub myśli samobójcze, lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4). Omamy. Majaczenie.	Depersonalizacja, reakcje psychotyczne (mogące prowadzić do zachowań autoagresywnych, takich jak: wyobrażenia lub myśli samobójcze, lub próby samobójcze, patrz punkt 4.4).	
Zaburzenia układu nerwowego*	Ból głowy, zawroty głowy.	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	hiperestezje	

			duży napad padaczkowy (patrz punkt 4.4). Zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, niepamięć, neuropatia obwodowa i polineuropatia.		
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 (tj. 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	
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.	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).	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka, pokrzywka, sucha skóra.		Pęcherzowe reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (mogące zagrażać życiu, patrz punkt 4.4).	Ostra uogólniona wysypka krostkowa (AGEP)
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).	Rabdomioliza
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), bóle (w tym bóle pleców, klatki piersiowej, miednicy i	Obrzęki.		

		kończyn), nadmierne pocenie.			
--	--	---------------------------------	--	--	--

* Bardzo rzadkie przypadki przedłużających się (do miesięcy lub lat), upośledzających i potencjalnie nieodwracalnych poważnych reakcji na leki, wpływających na kilka, czasem wielokrotnych, układów i zmysłów narządowych (w tym reakcje takie jak zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, bóle stawów, bóle kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami, depresją, zmęczeniem, zaburzeniami pamięci, zaburzeniami snu i upośledzeniem słuchu, wzroku, smaku i zapachu) były zgłaszane w związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów w niektórych przypadkach, niezależnie od wcześniej istniejących czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

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

Podczas stosowania innych fluorochinolonów zgłaszano bardzo rzadko, następujące objawy niepożądane, które mogą również wystąpić podczas leczenia moksyflokscyną: podwyższone ciśnienie śródczaszkowe (w tym guz rzekomy mózgu), 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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Brak specyficznych środków zaradczych zalecanych po przypadkowym przedawkowaniu. W razie zatrucia należy stosować leczenie objawowe. Należy kontrolować EKG, w związku z prawdopodobieństwem wydłużenia odstępu QT. Jednoczesne podanie węgla aktywowanego i 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 korzystne, ponieważ zapobiega nadmiernemu narażeniu na moksyflokscynę po doustnym przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Moksyflokscyna *in vitro* działa na wiele drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Działanie bakterio-bójcze wynika z hamującego wpływu na obie topoizomerazy typu II (gyrazę DNA i topoizomerazę IV), niezbędne do prawidłowego przebiegu procesów replikacji, transkrypcji i naprawy bakteryjnego DNA. Wydaje się, że w wyniku podstawienia grupą metoksylową w pozycji C8 lek

działa silniej i powoduje mniejszą selekcję Gram-dodatnich szczepów opornych, niż wtedy, gdy w pozycji C8 znajduje się atom wodoru. Podstawienie w pozycji C7 dużej grupy bicykloaminowej zapobiega czynnemu usuwaniu cząsteczki moksyflokscyny 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 moksyflokscyny. 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 moksyflokscyny: 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 moksyflokscyny. Inne mechanizmy, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (bardzo częste, np. u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz aktywne usuwanie z komórki, mogą wpływać na wrażliwość bakterii na moksyflokscynę.

In vitro oporność na moksyflokscynę rozwija się powoli w wyniku wielostopniowych mutacji punktowych w genach kodujących obie topoizomerazy II, gyrazę DNA i topoizomerazę IV. Moksyflokscyna 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 moksyflokscyna z jednakową siłą hamuje topoizomerazę II i topoizomerazę IV, drobnoustroje te mogą być wrażliwe na moksyflokscynę, 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 01.01.2019 r.):

Drobnoustrój	Wrażliwy	Oporny
<i>S.aureus</i>	≤0.25 mg/l ≥25 mm	>0.25 mg/l <25 mm
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	≤0.25 mg/l ≥28 mm	>0.25 mg/l <28 mm
d.. <i>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 ≥19 mm	>0.5 mg/l <19 mm
<i>H.influenzae</i>	≤0.125 mg/l ≥28 mm	>0.125 mg/l <28 mm
<i>M.catarrhalis</i>	≤0.25 mg/l ≥26 mm	>0.25 mg/l <26 mm
<i>Enterobacterales</i>	≤0.25 mg/l ≥22 mm	>0.25 mg/l <22 mm
<i>Corynebacterium spp</i>	≤0.5 mg/l ≥25 mm	>0.5 mg/l <25 mm
<i>Wartości graniczne niezwiązane z</i>	≤ 0.25 mg/l	> 0.25 mg/l

<i>gatunkami*</i>		
*Te wartości graniczne są używane tylko wtedy, gdy nie ma specyficznych dla gatunku punktów lub innych zaleceń (kreska lub notka) w tabelach specyficznych dla gatunku.		

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
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus*</i> (metrycylinowrażliwy) <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>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae*</i> <i>Haemophilus parainfluenzae*</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis*</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
<u>Inne bakterie</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*</i> <i>Chlamydia trachomatis*</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae*</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis*</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus (metrycylinooporny)</i> ⁺
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Enterobacter cloacae*</i> <i>Escherichia coli*#</i> <i>Klebsiella pneumoniae*#</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae*+</i> <i>Proteus mirabilis*</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Bacteroides fragilis*</i> <i>Peptostreptococcus spp.*</i>
Gatunki z opornością wrodzoną
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u>

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 mc. 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 osocza.

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 pęcherzowy	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Błona śluzowa oskrzeli	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Makrofagi pęcherzykowe	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Płyn powlekający nabłonek dróg oddechowych	20,7 mg/l	5-7
Zatoka szczękowa	7,5 mg/kg	2,0
Zatoka sitowa	8,2 mg/kg	2,1
Polipy nosa	9,1 mg/kg	2,6
Płyn śródmiąższowy	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
Żeńskie narządy płciowe*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* podanie dożylnie 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 niezmienionej, a także w postaci siarczanu (M1) i glukuronidu (M2). Metabolity M1 i M2 są jedynymi, mającymi znaczenie, metabolitami u człowieka; oba są nieczynne mikrobiologicznie.

W badaniach klinicznych I fazy oraz badaniach *in vitro* nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych z 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.

Zaburzenie czynności 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.).

Zaburzenie czynności wątroby

Na podstawie badań farmakokinetycznych przeprowadzonych do tej pory u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień A lub B w klasyfikacji Child-Pugh) nie można stwierdzić, czy występują 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 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 dużych dawek moksyflokscyny lub po długotrwałym stosowaniu.

Moksyflokscyna, podobnie jak inne chinolony, wykazała właściwości genotoksyczne w testach *in vitro*, przeprowadzonych z użyciem bakterii lub komórek ssaków. Obserwowane działanie można wytłumaczyć oddziaływaniem na gyrazę bakteryjną, a w dużych 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 wykazywała działania rakotwórczego.

Wiele chinolonów jest fotoreaktywnych i może działać fototoksycznie, fotomutagenie i fotorakotwórczo. 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 dużych 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 większych 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 dużych skumulowanych dawek, 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi (>300 mg/kg mc.), co odpowiada stężeniu w osoczu krwi ≥ 200 mg/l (stężenie 40-krotnie przekraczające stężenie terapeutyczne), zaobserwowano przemijające, niezagrażające życiu komorowe zaburzenia rytmu.

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

Badania toksykologiczne przeprowadzone na szczurach i małpach (powtarzane podawanie dawki przez 6 miesięcy) dowiodły braku toksycznego wpływu moksyflokscyny na struktury gałki ocznej. U psów podawane doustnie duże dawki (≥ 60 mg/kg mc.), po których stężenie w osoczu jest ≥ 20 mg/l, powodowały zmiany w elektretinogramie 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 działania teratogennego ani zaburzeń płodności po podawaniu moksyflokscyny. U króliczych płodów obserwowano nieznaczne zwiększenie przypadków występowania wad rozwojowych kręgów i żeber, ale tylko po dawkach (20 mg/kg mc. i.v.), które powodowały ciężką toksyczność u samicy. U małp i królików stężenia w surowicy, będące na poziomie stężeń terapeutycznych u ludzi, powodowały zwiększenie liczby poronień. Po podaniu w dawkach 63-krotnie większych niż zalecana maksymalna dawka terapeutyczna, wyrażona w mg/kg masy ciała, i w stężeniu w osoczu mieszczącym się w zakresie stężenia terapeutycznego u ludzi, zaobserwowano u szczurów zmniejszenie masy płodu, zwiększenie liczby przypadków utraty ciąży, nieznaczne wydłużenie czasu trwania ciąży, a także zwiększoną spontaniczną aktywność u potomstwa obu płci.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki (OPADRY II Pink 85F240116):

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 4000

Dwutlenek tytanu (E171)

Talk

Żółcień pomarańczowa (E110), lak

Czerwień koszenilowa (E124), lak

Indygotyna (E132), lak

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach: 5, 7, 10 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SOLINEA Sp. z o.o. Sp. K.
Elizówka 65
Hala I
21-003 Ciecierzyn
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24053

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

08.06.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16-01-2021