

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Moxifloxacin Aurovitas 400 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje moxifloxacinu hydrochloridum 436,32 mg odpovídající moxifloxacinum 400 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Matně červené, oválné potahované tablety s vyraženým "E 18" na jedné straně a hladké na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Moxifloxacin je indikován pro pacienty starší 18 let k léčbě níže uvedených bakteriálních infekcí, způsobených bakteriemi citlivými na moxifloxacin (viz body 4.4, 4.8 a 5.1). Moxifloxacin má být použit pouze v případě, kdy užití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány k úvodní léčbě těchto infekcí není považováno za vhodné:

- akutní bakteriální sinusitida (ABS; adekvátně diagnostikovaná),
- akutní exacerpace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně bronchitidy
- komunitní pneumonie, kromě závažných případů,
- lehké až středně závažné záněty pánevní oblasti (tj. infekce vnitřních ženských pohlavních orgánů, včetně salpingitidy a endometritidy), bez spojení s tuboovariálním nebo pánevním abscesem.

Při lehkých až středně těžkých zánětech se nedoporučuje používat moxifloxacin v monoterapii, jestliže nemůže být vyloučena přítomnost bakterie *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na moxifloxacin (viz body 4.4 a 5.1), nicméně vzhledem ke zvěšující se rezistenci *Neisseria gonorrhoeae* může být moxifloxacin podáván v kombinaci s jiným vhodným antibiotikem (např. cefalosporinem).

Moxifloxacin Aurovitas 400 mg potahované tablety může být také použit k dokončení léčby u pacientů, u kterých došlo ke zlepšení během úvodní intravenózní léčby moxifloxacinem v těchto indikacích:

- komunitní pneumonie,
- komplikované infekce kůže a kožních struktur.

K úvodní léčbě infekcí všech forem kůže a kožních struktur a vážných forem komunitní získané pneumonie se Moxifloxacin Aurovitas 400 mg potahované tablety použít nesmí.

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné použití antibakteriálních látek.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování (dospělí)

Doporučovaná dávka je jedna 400 mg potahovaná tableta 1x denně.

#### *Porucha funkce ledvin/jater*

U pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dlouhodobé dialýze (tj. hemodialýze) a na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze není třeba žádná úprava dávkování (více podrobností viz bod 5.2).

K dispozici je velmi málo údajů o užívání u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

#### *Jiné zvláštní skupiny pacientů*

Starší pacienti a pacienti s nízkou tělesnou hmotností nevyžadují žádnou úpravu dávkování.

#### *Pediatrická populace*

Podání moxifloxacinu dětem a dospívajícím (< 18 let) je kontraindikováno. Účinnost a bezpečnost moxifloxacinu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena (viz bod 4.3).

### Způsob podání

Potahované tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Mohou se užívat nezávisle na příjmu potravy.

### Délka léčby

Trvání léčby přípravkem Moxifloxacin Aurovitas 400 mg potahované tablety je následující:

- |   |            |
|---|------------|
| - akutní exacerbace chronické bronchitidy         | 5 - 10 dnů |
| - komunitní pneumonie                             | 10 dnů     |
| - akutní bakteriální sinusitida                   | 7 dnů      |
| - lehké až středně těžké záněty v pánevní oblasti | 14 dnů     |

V klinických studiích byl moxifloxacin ve formě 400mg potahovaných tablet podáván až po dobu 14 dnů.

#### *Sekvenční (intravenózní a následná perorální) léčba*

V rámci klinických studií se sekvenční terapií byla většina pacientů převedena z intravenózní léčby na léčbu perorální během 4 dnů (komunitní pneumonie) nebo 6 dnů (komplikované infekce kůže a kožních struktur). Celková doporučená délka intravenózní a perorální léčby je 7 - 14 dnů v případě komunitní pneumonie a 7 - 21 dnů v případě komplikovaných infekcí kůže a kožních struktur.

Doporučená dávka (400 mg 1x denně) a příslušná délka léčby pro danou indikaci nesmí být překročena.

#### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na moxifloxacin, jiná chinolonová chemoterapeutika nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).
- Pacienti mladší 18 let.
- Pacienti s anamnézou onemocnění/poškození šlach vztahující se k léčbě chinolonovými chemoterapeutiky.

V předklinických sledováních i klinických zkouškách u lidí byly na srdci po aplikaci moxifloxacinu pozorovány elektrofyziologické změny ve formě prodloužení QT. Z hlediska bezpečnosti léku je proto moxifloxacin kontraindikovaný u pacientů s:

- vrozeným nebo získaným prodloužením QT,
- poruchami elektrolytů, zvláště u pacientů s neupravenou hypokalemií,
- klinicky významnou bradykardií,
- klinicky významným srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory, se symptomatickými arytmiemi v anamnéze.

Moxifloxacin se nesmí užívat současně s jinými léky, které prodlužují QT interval (viz také bod 4.5).

Pro omezené množství klinických údajů je moxifloxacin také kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) a u pacientů se zvýšenou hladinou aminotransferáz > 5násobek ULN (Upper limit of Normal, tj. horní hranice normálu).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Moxifloxacin se nemá používat u pacientů, u nichž se v minulosti při použití přípravků obsahujících chinolon nebo fluorochinolon vyskytly závažné nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Léčba moxifloxacinem má být u těchto pacientů zahájena pouze tehdy, pokud neexistují žádné jiné možnosti léčby a po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika (viz také bod 4.3).

Užitek léčby moxifloxacinem, především u infekcí s nízkým stupněm závažnosti, má být zvážen na základě informací obsažených v bodě zvláštní upozornění a opatření pro použití.

##### Dlouhotrvající, zneschopňující a potenciálně ireverzibilní závažné nežádoucí účinky léčiva

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly bez ohledu na jejich věk a preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácné případy dlouhotrvajících (trvajících měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva, postihujících různé, někdy vícečetné tělesné systémy (muskuloskeletální, nervový, psychiatrický, senzorický). Léčba moxifloxacinem má být okamžitě ukončena při prvních známkách nebo příznacích jakéhokoli závažného nežádoucího účinku a pacienty je třeba informovat, že mají kontaktovat lékaře, který jim přípravek předepsal.

#### Prodloužení QTc intervalu a případné, s QTc prodloužením spojené, stavy

Moxifloxacin způsobuje u některých pacientů prodloužení QTc intervalu na elektrokardiogramu. Na základě analýz EKG, získaných v klinickém zkušebním programu, moxifloxacin prodlužoval QTc interval o  $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$ , 1,4 % v porovnání s normálem. Jelikož ženy v porovnání s muži mají sklon k delšímu QTc intervalu, mohou být citlivější na léky prodlužující QTc interval. Rovněž starší pacienti mohou být náchylnější k prodloužení QT intervalu, jestliže užívají léky prodlužující QTc interval.

Léky, které mohou snižovat hladiny draslíku, se musí u pacientů užívajících moxifloxacin podávat s opatrností (viz také body 4.3 a 4.5).

Pacienti, u nichž se vyskytly proarytmogenní stavy (obzvláště ženy a starší pacienti), jako je akutní ischemie myokardu nebo prodloužení QT, které může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií, včetně torsade de pointes a k srdeční zástavě, mohou moxifloxacin užívat pouze s opatrností (viz také bod 4.3). Velikost prodloužení QT může narůst zvyšováním koncentrací léku. Doporučená dávka se tedy nesmí překročit.

Jestliže se v průběhu léčby moxifloxacinem objeví známky srdeční arytmie, léčbu je třeba ukončit a provést EKG vyšetření.

#### Hypersenzitivita/alergické reakce

Po fluorochinolonech včetně moxifloxacinu byl zaznamenán výskyt hypersenzitivity a alergických reakcí i po prvním užití. Anafylaktická reakce může progredovat a přecházet do život ohrožujícího šokového stavu i po prvním podání léku. V případech klinických projevů závažné hypersenzitivní reakce je nevyhnutelné léčbu moxifloxacinem přerušit a začít vhodnou léčbu (např. léčbu šokového stavu).

#### Závažné onemocnění jater

Při léčbě moxifloxacinem byly zaznamenány případy fulminantní hepatitidy, potenciálně vedoucí až k život ohrožujícímu selhání jater (včetně fatálních případů) (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni, aby v případě, kdy se u nich projeví symptomy fulminantního jaterního onemocnění (jako jsou rychle se rozvíjející astenie spojená se žloutenkou, tmavá moč, zvýšená krvácivost nebo hepatická encefalopatie), vyhledali svého lékaře před tím, než budou pokračovat v léčbě.

Pokud se objeví symptomy jaterní dysfunkce, musí být provedeny jaterní testy/vyšetření.

#### Závažné kožní nežádoucí účinky

Při léčbě moxifloxacinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN: známé též jako Lyellův syndrom), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování tohoto léčivého přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, je nutné moxifloxacin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při užívání moxifloxacinu rozvinula závažná reakce jako SJS, TEN, AGEP nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba moxifloxacinem již nikdy znovu zahajovat.

#### Pacienti s predispozicí ke křečím

Chinolony jsou známým spouštěčem křečí. U pacientů s poruchami CNS, kteří mají predispozice ke křečím nebo se u nich vyskytují další rizikové faktory, které mohou vést k záchvatům nebo ke snížení

prahu pro vznik záchvatů křečí, se musí tyto léky užívat s opatrností. V případě záchvatu musí být léčba moxifloxacinem ukončena a je také třeba učinit vhodná opatření.

#### Periferní neuropatie

Mezi pacienty, kteří užívali chinolonová chemoterapeutika včetně moxifloxacinu, byly zaznamenány případy senzorické nebo senzomotorické polyneuropatie, vedoucí k parestézii, hypestézii, dysestézii nebo slabosti. Pacienti, kteří jsou léčeni moxifloxacinem, mají být poučeni, aby před pokračováním léčby informovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou symptomy neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, necitlivost nebo slabost, aby se tak předešlo vzniku potenciálně ireverzibilního stavu (viz bod 4.8).

#### Psychiatrické reakce

Dokonce již po prvním podání chinolonů, včetně moxifloxacinu, se mohou vyskytnout psychiatrické reakce. Ve velmi vzácných případech mohou deprese a psychotické reakce vést až k sebevražedným myšlenkám a sebepoškozujícímu chování jako je pokus o sebevraždu (viz bod 4.8). V případě, že se u pacienta takové reakce vyskytnou, musí být léčba moxifloxacinem ukončena a je také třeba učinit vhodná opatření. Opatrnost je doporučována při podávání moxifloxacinu psychotickým pacientům nebo pacientům s psychiatrickým onemocněním v anamnéze.

#### Výskyt průjmu (včetně kolitidy) ve spojení s užíváním antibiotik

V souvislosti s užíváním širokospektrých antibiotik, včetně moxifloxacinu, se popisuje výskyt průjmu (AAD) a kolitidy (AAC), včetně pseudomembranózní kolitidy a průjmu, který vyvolává bakterie *Clostridioides difficile*. Průběh může být různě závažný, od mírného průjmu až po fatální kolitidu. O této diagnóze je nutné uvažovat u všech pacientů, u nichž se během nebo po užívání moxifloxacinu objeví závažný průjem. V případě podezření nebo potvrzení diagnózy AAD nebo AAC je potřeba léčbu antibiotiky (včetně moxifloxacinu) ukončit a okamžitě začít s adekvátními terapeutickými opatřeními. Dále je potřeba, za účelem snížení rizika šíření infekce, přijmout vhodná protinfekční opatření. U pacientů se závažným průjemem jsou kontraindikovány léky inhibující peristaltiku.

#### Pacienti s onemocněním myasthenia gravis

U pacientů s onemocněním myasthenia gravis se musí moxifloxacin podávat s opatrností, jelikož by se mohly zhoršit příznaky tohoto onemocnění.

#### Zánět a ruptura šlach

Tendinitida a ruptura šlachy (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony, jejich výskyt byl hlášen dokonce až několik měsíců po ukončení léčby. Riziko tendinitidy a ruptury šlachy se zvyšuje u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů po transplantaci solidních orgánů a u pacientů léčených současně kortikosteroidy. Z toho důvodu je třeba se souběžnému podávání kortikosteroidů vyhnout. Při první známce tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) má být léčba moxifloxacinem ukončena a zvážena alternativní léčba. Postižená končetina (končetiny) má být náležitě ošetřena (např. imobilizací). Kortikosteroidy nemají být používány, pokud se objeví známky tendinopatie.

#### Aneurysma a disekce aorty a regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty, zejména u starších pacientů, a aortální a mitrální regurgitace po podání fluorochinolony. U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.8).

Fluorochinolony se proto mají používat až po pečlivém vyhodnocení přínosů a rizik a po zvážení dalších možností léčby u pacientů s výskytem aneurysmatu aorty v rodinné anamnéze nebo s kongenitálním onemocněním srdečních chlopní nebo u pacientů, u nichž byly diagnostikovány preexistující aneurysma a/nebo disekce aorty nebo onemocnění srdečních chlopní, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory či predispozicemi

- jak k aneurysmatu a disekci aorty, tak k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. onemocnění pojivové tkáně, jako je Marfanův syndrom nebo Ehlersův-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom, Behçetův syndrom, hypertenze, revmatoidní artritida) nebo dále
- k aneurysmatu a disekci aorty (např. cévních onemocnění, jako je Takayasuova arteritida nebo obrovskobuněčná arteritida, nebo zjištěná ateroskleróza či Sjögrenův syndrom) nebo dále
- k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. infekční endokarditida).

Riziko aneurysmatu a disekce aorty a její ruptury může být zvýšené také u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými kortikosteroidy.

V případě náhlé bolesti v oblasti břicha, hrudníku nebo zad se pacientům doporučuje, aby neprodleně vyhledali lékaře na pohotovosti.

Pacienty je třeba informovat, že v případě akutní dušnosti, nově vzniklých srdečních palpitací nebo zvětšení objemu břicha nebo rozvoje otoků dolních končetin mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Starší pacienti s poruchou ledvin, kteří nejsou schopni dodržet adekvátní příjem tekutin, mají užívat moxifloxacin s opatrností, jelikož dehydratace zvyšuje riziko renálního selhání.

#### Poruchy zraku

Při zhoršení zraku nebo při výskytu jakýchkoliv účinků léku na oči je třeba okamžitě vyhledat očního lékaře (viz body 4.7 a 4.8).

#### Dysglykemie

Stejně jako u všech chinolonů byly hlášeny poruchy glykemie zahrnující hypoglykemii a hyperglykemii (viz bod 4.8), obvykle u pacientů s diabetem mellitem kteří jsou souběžně léčeni perorálním hypoglykemikem (např. glibenklamidem) nebo inzulinem. Byly hlášeny případy hypoglykemického kómatu. U pacientů s diabetem mellitem se doporučuje pečlivé sledování hladiny glykemie.

#### Prevence výskytu fotosenzitivních reakcí

Jak se ukázalo, chinolony způsobují u pacientů vznik fotosenzitivních reakcí. Avšak ve studiích vykázal moxifloxacin pouze nižší riziko v indukci fotosenzitivity. Nicméně pacienti mají být poučeni, aby se v průběhu léčby moxifloxacinem vyhýbali expozici UV záření nebo extenzivnímu a/nebo silnému slunečnímu záření (viz bod 4.8).

#### Pacienti s nedostatkem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy

Pacienti s rodinnou anamnézou nebo s momentálním nedostatkem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy jsou při léčbě chinolony náchylní k hemolytickým reakcím. U těchto pacientů se musí moxifloxacin podávat s opatrností.

#### Pacientky se zánětlivým onemocněním pánevní oblasti

U pacientek s komplikovaným zánětlivým onemocněním pánevní oblasti (např. spojeným s tuboovariálním nebo pánevním abscesem), u kterých je nezbytná intravenózní léčba, není léčba přípravkem moxifloxacin 400 mg potahované tablety doporučována.

Zánětlivé onemocnění pánevní oblasti může být způsobeno *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na fluorochinolony. Proto má být empiricky nasazený moxifloxacin v případě, že přítomnost rezistentní bakterie *Neisseria gonorrhoeae* nemůže být vyloučena, podáván společně s jiným vhodným antibiotikem (např. cefalosporinem). Jestliže nedojde během 3 dnů ke zlepšení klinického stavu, terapii je třeba přehodnotit.

#### Pacienti s určitými typy zánětu kůže a kožních struktur (cSSSI)

Pro léčbu vážných infekcí u popálenin, fasciitid a infekcí diabetické nohy nebyla klinická účinnost intravenózně podávaného moxifloxacinu stanovena.

#### Interference s biologickými testy

Léčba moxifloxacinem může interferovat s kultivačním vyšetřením na *Mycobacterium* spp., protože může dojít k potlačení růstu bakterií, což může vést k falešně negativním výsledkům u pacientů, kteří současně užívají moxifloxacin.

#### Pacienti s infekcemi způsobenými MRSA

K léčbě infekcí způsobených MRSA (methicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*) se moxifloxacin nedoporučuje. V případě podezření nebo prokázání infekce způsobené MRSA musí být zahájena léčba pomocí vhodných antibiotik (viz bod 5.1).

#### Pediatrická populace

Vzhledem k nežádoucím účinkům na chrupavky, které byly pozorovány u mladých zvířat (viz bod 5.3), je užití u dětí a dospívajících do 18 let kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Moxifloxacin Aurovitas obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Interakce s léčivými přípravky

Při současném podávání moxifloxacinu a dalších léčivých přípravků, které prodlužují QT interval, není možno vyloučit indukování zesíleného účinku na prodloužení QT intervalu. To může vést ke zvýšení rizika ventrikulární arytmie, včetně torsade de pointes. Proto je současné podávání moxifloxacinu společně s kterýmkoli z níže uvedených léčivých přípravků kontraindikováno (viz také část 4.3):

- antiarytmika třídy IA (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid),
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- antipsychotika (např. fenothiaziny, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid),
- tricyklická antidepresiva,
- některá antibiotika (sachinavir, sparfloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika zvláště halofantrin),

- některá antihistaminika (terfenadin, astemizol, mizolastin), další (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

U pacientů užívajících přípravky, které mohou snižovat hladinu draslíku v krvi (např. kličková diuretika a diuretika thiazidového typu, laxativa a klystýr (ve vysokých dávkách), kortikosteroidy, amfotericin B) nebo které jsou spojovány s klinicky významnou bradykardií, musí být moxifloxacin používán s opatrností.

Mezi aplikací léků, které obsahují dvojmocné a trojmocné kationty (např. antacida obsahující hořčík nebo hliník, tablety didanozinu, sukralfát a léčivé přípravky obsahující železo a zinek) a aplikací moxifloxacinu se musí dodržet interval 6 hodin.

Současná aplikace živočišného uhlí s perorální dávkou moxifloxacinu 400 mg vede k význačnému snížení absorpce léku a snižuje systémovou dostupnost léku o více než 80 %. Z toho důvodu se současné užívání těchto dvou léků nedoporučuje (kromě případů předávkování, viz také bod 4.9).

Po opakovaném podání zdravým dobrovolníkům moxifloxacin zvyšoval  $C_{\max}$  digoxinu přibližně o 30 % bez účinku na AUC (plocha pod křivkou koncentrace a času) a minimální koncentrace. Při současné aplikaci s digoxinem není třeba zvláštní opatrnosti.

V rámci studií vykonaných u dobrovolníků s onemocněním diabetes mellitus vyústilo současné podání moxifloxacinu a glibenklamidu v přibližně 21% snížení maximální koncentrace glibenklamidu v plazmě. Kombinace glibenklamidu a moxifloxacinu může teoreticky vést k mírné a přechodné hyperglykemii. I přes pozorované farmakokinetické změny glibenklamidu nebyly zaznamenány změny farmakodynamických parametrů (glukóza v krvi a inzulin). Nebyly tedy pozorovány žádné klinicky významné interakce mezi moxifloxacinem a glibenklamidem.

#### *Změny v INR*

Ve velkém počtu případů se u pacientů užívajících antibakteriální látky (zvláště fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, kotrimoxazol a některé cefalosporiny) projevila zvýšená aktivita perorálních antikoagulancií. Infekce, zánětlivé stavy, věk a celkový stav pacienta se jeví jako rizikové faktory. Za těchto podmínek je obtížné hodnotit, zda poruchy INR (international normalised ratio) způsobují infekce nebo léčba. Jako preventivní opatření se má INR mnohem častěji monitorovat. Pokud je to nevyhnutelné, dávka perorálních antikoagulancií se má vhodně upravit.

Klinické studie neprokázaly žádné interakce při současném podání moxifloxacinu s ranitidinem, probenecidem, perorálními kontraceptivy, doplňky stravy obsahujícími vápník, parenterálně aplikovaným morfinem, theofylinem, cyklosporinem nebo itraconazolem.

Studie *in vitro* s lidským enzymem cytochromem P-450 podporovaly tyto údaje. Vzhledem k těmto výsledkům jsou interakce s metabolismem enzymu cytochromu P-450 nepravděpodobné.

#### Interakce s jídlem

Moxifloxacin nemá žádné klinicky významné interakce s jídlem včetně mléčných výrobků.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**



### Těhotenství

Bezpečnost moxifloxacinu v těhotenství u lidí nebyla hodnocena. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známo potenciální riziko u lidí. Vzhledem k riziku poškození chrupavek nosných kloubů nedospělých zvířat, které bylo způsobeno fluorochinolony a bylo experimentálně zaznamenáno a dále také vzhledem k reverzibilnímu poškození kloubů, které bylo popsáno u dětí, jimž byly některé fluorochinolony podávány, nesmí těhotné ženy moxifloxacin užívat (viz bod 4.3).

### Kojení

Údaje o kojení nebo kojících ženách nejsou dostupné. Preklinické údaje ukazují, že se malé množství moxifloxacinu vylučuje do mléka. Vzhledem k nedostupnosti dat pro lidi a vzhledem k riziku poškození chrupavek nosných kloubů nedospělých zvířat, které bylo způsobeno fluorochinolony a bylo pozorováno u zvířat, je kojení během léčby moxifloxacinem kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Fertilita

Studie na zvířatech neodhalily poruchu fertility (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv moxifloxacinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně fluorochinolony, včetně moxifloxacinu, mohou narušit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje vzhledem k reakcím centrální nervové soustavy (např. závratě; akutní přechodná ztráta zraku, viz bod 4.8), dále se může vyskytnout akutní a krátkodobá ztráta vědomí (synkopa, viz bod 4.8). Pacientům se má doporučit, aby před řízením motorových vozidel a obsluhou strojů zjistili, jak reagují na moxifloxacin.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky založené na klinických studiích s moxifloxacinem 400mg v systémovém použití a **odvozené z postmarketingového sledování** (perorální a následná terapie), rozlišené dle frekvence:

Kromě nauzey a průjmu byl výskyt všech nežádoucích účinků nižší než 3 %.

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvence jsou definovány následovně: -

- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )
- není známo (z dostupných údajů nelze zjistit)

<b>Třídy orgánových systémů (MedDRA)</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>

<b>Infekce a infestace</b>	Superinfekce vzniklá díky bakteriální nebo mykotické rezistenci – např. orální nebo vaginální kandidóza				
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Krevní eozinofilie Prodloužený protrombinový čas/zvýšené INR		Zvýšená hladina protrombinu/snížené INR Agranulocytóza Pancytopenie	

<b>Poruchy imunitního systému</b>		Alergická reakce (viz bod 4.4)	Anafylaxe (velmi vzácně zahrnující život ohrožující šok) (viz bod 4.4) Alergický edém/angioedém (včetně laryngeálního potenciálně život ohrožujícího edému) (viz bod 4.4)		
<b>Endokrinní poruchy</b>				Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglykemické kóma	

<b>Psychiatrické poruchy*</b>		Anxieta Psychomotorický neklid/agitace	Emoční labilita Deprese (ve velmi vzácných případech potenciálně kulminuje v sebepoškozující chování, jako například sebevražedné představy/myšlenky nebo pokusy o sebevraždu, viz bod 4.4 ) Halucinace Delirium	Depersonalizace Psychotické reakce (potenciálně kulminující v sebepoškozující chování, jako například sebevražedné představy/myšlenky nebo pokusy o sebevraždu, viz bod 4.4)	
<b>Poruchy nervového systému*</b>	Bolesti hlavy Závratě	Parestezie/Dysestezie Poruchy chuti (včetně ageuzie ve velmi vzácných případech) Zmatenost a dezorientace Poruchy spánku (převážně insomnie) Tremor Vertigo	Hypestezie Poruchy čichu (včetně anosmie) Abnormální snění Porucha koordinace (včetně poruchy držení těla zvláště kvůli závratím nebo vertigu) Záchvaty (včetně grand mal křečí)	Hyperestezie	
		Somnolence	(viz bod 4.4) Porucha pozornosti Porucha řeči Amnezie Periferní neuropatie a polyneuropatie		
<b>Poruchy oka*</b>		Zrakové poruchy včetně diplopie a rozmazaného vidění (zvláště při reakcích CNS) (viz bod 4.4)	Fotofobie	Přechodná ztráta zraku (obzvláště během reakcí CNS, viz body 4.4 a 4.7). Uveitida a akutní bilaterální transiluminace duhovky (viz bod 4.4)	

<b>Poruchy ucha a labyrintu*</b>			Tinnitus Poškození sluchu včetně hluchoty (obvykle reverzibilní)		
<b>Srdeční poruchy**</b>	QT prolongace u pacientů s hypokalemií (viz body 4.3 a 4.4)	QT prolongace (viz bod 4.4) Palpitace Tachykardie Atriální fibrilace Angina pectoris	Ventrikulární tachyarytmie Synkopa (tj. akutní a krátkodobá ztráta vědomí)	Nespecifické arytmie Torsade de Pointes (viz bod 4.4) Srdeční zástava (viz bod 4.4)	
<b>Cévní poruchy**</b>		Vazodilatace	Hypertenze Hypotenze	Vaskulitida	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Dyspnoe (včetně astmatických potíží)			
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea Zvracení Gastrointestinální a abdominální bolesti Průjem	Snížení chuti k jídlu a snížení příjmu potravy Konstipace Dyspepsie Flatulence Gastritida Zvýšené amylázy	Dysfagie Stomatitida Antibiotiky vyvolaná kolitida (a to včetně pseudomembranózní kolitidy, ve velmi vzácných případech spojená s život ohrožujícími komplikacemi) (viz bod 4.4)		
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Zvýšení transamináz	Poškození jater (včetně zvýšení LDH) Zvýšení bilirubinu Zvýšení gammaglutamyltransferázy Zvýšení krevní alkalické fosfatázy	Žloutenka Hepatitida (převážně cholestatická)	Fulminantní hepatitida potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater (včetně fatálních případů, viz bod 4.4)	

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Pruritus Vyrážka Kopřivka Suchá kůže		Bulózní kožní reakce jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (potenciálně život ohrožující, viz bod 4.4)	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4), fixní lékový exantém, fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*</b>		Artralgie Myalgie	Záněty šlach (viz bod 4.4) Svalové křeče Svalové záškuby Svalová slabost	Ruptura šlach (viz bod 4.4) Artritida Svalová rigidita Exacerbace příznaků myasthenia gravis (viz bod 4.4)	Rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Dehydratace	Porucha funkce ledvin (včetně zvýšení BUN a kreatininu) Renální selhání (viz bod 4.4)		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*</b>		Pocit indispozice (převážně astenie nebo únava) Bolestivé stavy (včetně bolesti zad, hrudníku, pánve a končetin) Pocení	Edém		

\*V souvislosti s podáváním chinolonů a fluorochinolonů byly v některých případech bez ohledu na preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácné případy dlouhotrvajících (až měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících několik, někdy vícečetných tříd orgánových systémů a smyslů (včetně účinků, jako jsou tendinitida,

ruptura šlachy, artralgie, bolest končetin, poruchy chůze, neuropatie spojené s parestezií, deprese, únava, poruchy paměti, poruchy spánku a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu (viz bod 4.4).

**\*\*** U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/ nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.4).

Ve velmi vzácných případech byly pozorované následující nežádoucí účinky po léčbě jinými fluorochinolony, které se mohou vyskytnout i při léčbě moxifloxacinem: zvýšený intrakraniální tlak (včetně pseudotumoru mozku), hypernatremie, hyperkalcemie, hemolytická anémie.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Po náhodném předávkování se nedoporučují žádná specifická opatření. V případě náhodného předávkování, musí být léčeny symptomy. Vzhledem k možnosti prodloužení QT intervalu má být monitorováno EKG. Současné podání živočišného uhlí s 400 mg moxifloxacinu snižuje systémovou dostupnost léku o více než 80 %. Časné užití živočišného uhlí v době absorpce léku může v případě perorálního předávkování zabránit nadměrnému zvýšení systémové expozice moxifloxacinu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: chinolonová antibakteriální léčiva, fluorochinolony, ATC kód: J01MA14

#### Mechanismus účinku:

Moxifloxacin je *in vitro* účinný proti širokému spektru grampozitivních i gramnegativních patogenů. Baktericidní aktivita moxifloxacinu vychází z inhibice obou topoizomeráz typu II (DNA gyrázy a topoizomerázy IV), nezbytných pro bakteriální replikaci DNA, transkripci a opravy. Zdá se, že C8metoxy část přispívá k podpoře aktivity a nižší selekci rezistentních mutací grampozitivních bakterií ve srovnání s částí C8-H. Přítomnost objemného bicykloamino-substituentu v pozici C-7 brání aktivnímu efluxu, který je spojen s *norA* nebo *pmrA* geny zjištěnými u některých grampozitivních bakterií.

Farmakodynamické výzkumy ukázaly, že baktericidní účinek moxifloxacinu je závislý na koncentraci. Bylo zjištěno, že minimální baktericidní koncentrace (MBC) jsou v rozmezí minimálních inhibičních koncentrací (MIC).

### Vliv na střevní mikroflóru u lidí

Následující změny ve střevní mikroflóře byly pozorovány po perorálním podávání moxifloxacinu ve studiích na dobrovolnících. Došlo k redukci *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* a *Klebsiella spp.*, stejně jako anaerobů *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* a *Peptostreptococcus spp.* Ke zvýšení počtu došlo u *Bacteroides fragilis*. Tyto změny se vrátily k normálu během následujících 2 týdnů.

### Mechanismus rezistence

Mechanismus rezistence, který inaktivuje peniciliny, cefalosporiny, aminoglykosidy, makrolidy a tetracykliny, neinterferuje s antibakteriální aktivitou moxifloxacinu. Jiný mechanismus rezistence jako je propustnost bariér (známé u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxní mechanismy mohou také ovlivnit citlivost na moxifloxacin.

Rezistence na moxifloxacin *in vitro* se vyvíjí postupným procesem spojeným s mutací cílového místa v obou topoizomerázách typu II (v DNA gyráze a topoizomeráze IV). Moxifloxacin je špatným substrátem aktivního efluxního mechanismu u grampozitivních organismů.

Zkřížená rezistence je pozorována s ostatními fluorochinony. Nicméně jelikož moxifloxacin inhibuje jak topoizomerázu II, tak IV s podobnou aktivitou u některých grampozitivních bakterií, mohou být tyto bakterie rezistentní na ostatní chinolony, ale citlivé na moxifloxacin.

### Hraniční hodnoty

EUCAST klinické MIC hraniční hodnoty pro moxifloxacin při diskové difuzi (1.1.2019):

Organismus	Citlivost	Rezistence
<i>S. aureus</i>	$\leq 0,25$ mg/l $\geq 25$ mm	$> 0,25$ mg/l $< 25$ mm
<i>Koaguláza negativní stafylokoky</i>	$\leq 0,25$ mg/l $\geq 28$ mm	$> 0,25$ mg/l $< 28$ mm
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l $\geq 22$ mm	$> 0,5$ mg/l $< 22$ mm
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G	$\leq 0,5$ mg/l $\geq 19$ mm	$> 0,5$ mg/l $< 19$ mm
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,125$ mg/l $\geq 28$ mm	$> 0,125$ mg/l $< 28$ mm
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,25$ mg/l $\geq 26$ mm	$> 0,25$ mg/l $< 26$ mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,25$ mg/l $\geq 22$ mm	$> 0,25$ mg/l $< 22$ mm
<i>Corynebacterium spp</i>	$\leq 0,5$ mg/l $\geq 25$ mm	$> 0,5$ mg/l $< 25$ mm
Hraniční hodnoty druhově nespecifické*	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,25$ mg/l
*Tyto mezní hodnoty se používají pouze v případě, že v tabulkách specifických pro jednotlivé druhy neexistují žádné specifické mezní hodnoty nebo jiná doporučení		

### Mikrobiální citlivost

Prevalence získané rezistence se může u určitých druhů geograficky a s časem měnit. Zvláště při léčbě závažných infekcí je třeba se seznámit s lokálními informacemi o rezistenci organismů. Podle potřeby má být na místech, kde je prevalence rezistence taková, že prospěšnost léčby je sporná, vyhledána pomoc experta.

<b>Běžně citlivé druhy</b>
Aerobní grampozitivní mikroorganismy <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (citlivý na methicilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Skupina B) <i>Streptococcus milleri</i> group* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Skupina A) Skupina viridujících streptokoků ( <i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> )
Aerobní gramnegativní mikroorganismy <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Anaerobní mikroorganismy <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
Jiné mikroorganismy <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> *
<b>Druhy, u kterých se může vyskytnout získaná rezistence:</b>
Aerobní grampozitivní mikroorganismy <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (methicilin rezistentní) <sup>+</sup>
Aerobní gramnegativní mikroorganismy <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+



<i>Proteus mirabilis</i> *
Anaerobní mikroorganismy <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b>Přirozeně rezistentní mikroorganismy</b>
Aerobní gramnegativní mikroorganismy <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Aktivita byla u citlivých druhů v rámci schválených indikací v klinických studiích úspěšně prokázána. + Poměr rezistence > 50 % v jedné nebo více zemích # Kmeny produkující ESBL jsou obvykle rezistentní na fluorochinolony

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání se moxifloxacin vstřebává rychle a téměř úplně. Absolutní biologická dostupnost činí přibližně 91 %.

Farmakokinetika je lineární v rozmezí 50 – 800 mg po jednorázovém podání a až do 600 mg podávaných jedenkrát denně po 10 dnů. Po perorální dávce 400 mg jsou nejvyšší koncentrace 3,1 mg/l dosaženy za ½ až 4 hodiny po podání. Nejvyšší a minimální plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu (400 mg jedenkrát denně) byly 3,2; resp. 0,6 mg/l. V rovnovážném stavu je expozice v průběhu dávkovacího intervalu přibližně o 30 % vyšší než po první dávce.

### Distribuce v organismu

Moxifloxacin se velmi rychle distribuuje do extravaskulárního prostoru. Po dávce 400 mg je pozorovaná AUC 35 mg.h/l, distribuční objem v rovnovážném stavu (Vss) je asi 2 l/kg. Experimenty *in vitro* a *ex vivo* ukázaly vazbu na proteiny přibližně 40 – 42 % nezávisle na koncentraci léku. Moxifloxacin se váže převážně na sérový albumin.

Průměrné nejvyšší koncentrace (geometrický průměr) zjištěné po jednorázovém perorálním podání dávky 400 mg:

Tkáň	Koncentrace	Poměr místo/plazma
Plazma	3,1 mg/l	--
Sliny	3,6 mg/l	0,75-1,3
Tekutina puchýře	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Bronchiální sliznice	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Alveolární makrofágy	56,7 mg/kg	18,6-70,0

Tekutina epiteliální výstelky	20,7 mg/l	5-7
Maxilární sinus	7,5 mg/kg	2,0
Etmoidální sinus	8,2 mg/kg	2,1
Nosní polypy	9,1 mg/kg	2,6
Intersticiální tekutina	1,0 <sup>2</sup> mg/l	0,8-1,4 <sup>2,3</sup>
Ženské pohlavní orgány*	10.2 <sup>4</sup> mg/l	1,72 <sup>4</sup>
<p>* <i>intravenózní podání jednorázové dávky 400 mg</i></p> <p><sup>1</sup> 10 hodin po podání</p> <p><sup>2</sup> nevázaná koncentrace</p> <p><sup>3</sup> od 3 hodin do 36 hodin po dávce</p> <p><sup>4</sup> na konci infuze</p>		

### Biotransformace

Moxifloxacin prochází fází II biotransformace a je vylučován renálními a žlučovými/fekálními cestami v nezměněné podobě a dále také jako thiosloučenina (M1) a glukuronid (M2). M1 a M2 jsou jediné metabolity významné u lidí, oba jsou mikrobiologicky neaktivní.

V klinických studiích fáze I a *in vitro* studiích nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce s ostatními léky procházejícími fází I biotransformace, včetně enzymů cytochromu P-450. Nejsou tu známky oxidačního metabolismu.

### Eliminace z organismu

Moxifloxacin je eliminován z plazmy s průměrným terminálním poločasem přibližně 12 hodin. Průměrná zdánlivá celková tělesná clearance po dávce 400 mg je v rozmezí 179 až 246 ml/min. Renální clearance činí asi 24 - 53 ml/min, což svědčí pro částečnou tubulární reabsorpci léku v ledvinách.

Po dávce 400 mg se vylučuje močí (přibližně 19 % moxifloxacinu v nezměněné formě a asi 2,5 % jako M1 a přibližně 14 % jako M2) a stolicí (přibližně 25 % v nezměněné formě, asi 36 % jako M1 bez obsahu M2), celkově asi 96 % podaného léčiva.

Současné podávání moxifloxacinu s ranitidinem nebo probenecidem nemá vliv na renální clearance léku.

### *Starší pacienti a pacienti s nízkou tělesnou hmotností*

Vyšší plazmatické koncentrace jsou pozorovány u zdravých dobrovolníků s nízkou tělesnou hmotností (např. u žen) a u starších dobrovolníků.

### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika moxifloxacinu se významně nemění u pacientů s renální poruchou (včetně clearance kreatininu > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Při zhoršení renální funkce se až 2,5 x zvyšuje koncentrace metabolitu M2 (glukuronidu) (s clearance kreatininu od < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických studií dosud provedených u pacientů s poruchou funkce jater (ChildPughova třída A, B) není možné určit, jestli existují rozdíly ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Porucha funkce jater byla spojena se zvýšenou expozicí M1 v plazmě, zatímco expozice samotným lékem byla srovnatelná s expozicí u zdravých dobrovolníků. V klinické praxi nejsou dostatečné zkušenosti s používáním moxifloxacinu u pacientů s poruchou funkce jater.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a opic byl pozorovaný účinek léku na hematopoetický systém (mírné snížení počtu erytrocytů a trombocytů). Stejně jako u jiných chinolonů byla u potkanů, opic a psů po aplikaci látky pozorována hepatotoxicita (zvýšená hladina jaterních enzymů a vakuolární degenerace). U opic bylo zjištěno toxické působení látky na centrální nervový systém (křeče). Tyto změny byly zaznamenány jen po léčbě vysokými dávkami moxifloxacinu nebo při dlouhodobé léčbě.

Moxifloxacin, podobně jako jiné chinolony, vykazoval genotoxicitu v *in vitro* testech na bakteriích a v savčích buňkách. Protože tyto účinky mohou být vysvětleny interakcemi s gyrázou u bakterií a – ve vyšších koncentracích – interakcemi s topoizomerázou II u savčích buněk, lze předpokládat prahovou koncentraci pro genotoxicitu. V testech *in vivo* nebyly pozorované známky genotoxicity i přes skutečnost, že byly použity velmi vysoké dávky moxifloxacinu. Tak je zajištěna dostatečná rezerva v bezpečnosti terapeutické dávky u lidí. Nebyl zjištěn žádný důkaz kancerogenity moxifloxacinu ve zkouškách iniciace propagace na potkanech.

Mnoho chinolonů je fotoreaktivních, a proto mohou indukovat fototoxicitu, fotomutagenitu a fotokancerogenní efekt. Naproti tomu u moxifloxacinu se po testování v zevrubném programu studií *in vitro* a *in vivo* ukázalo, že nemá fototoxické a fotogenotoxické vlastnosti. Jiné chinolony za stejných podmínek tyto projevy vyvolaly.

Ve vysokých koncentracích je moxifloxacin inhibitorem rychlé komponenty opožděného návratu toku draslíkových iontů v srdci, a může tak způsobit prodloužení QT intervalu. Toxikologické studie provedené na psech léčených perorálními dávkami  $\geq 90$  mg/kg vedly k plazmatické koncentraci  $\geq 16$  mg/l, která vyvolala prodloužení QT, ale nevznikly žádné arytmie. Jen po vysokém kumulativním intravenózním podání dávky vyšší, než je 50násobek terapeutické dávky u lidí ( $> 300$  mg/kg) vedoucí k plazmatické koncentraci  $\geq 200$  mg/l (což je více než 40násobek terapeutické hladiny) byly pozorované reverzibilní, ale ne fatální arytmie.

O chinolonech je známo, že působí poškození chrupavky velkých kloubů u nedospělých zvířat. Nejnížší perorální dávka moxifloxacinu způsobující toxicitu kloubů u juvenilních psů byla čtyřnásobkem maximální doporučené terapeutické dávky 400 mg (za předpokladu 50 kg tělesné hmotnosti) při dávkování v mg/kg, s plazmatickými koncentracemi 2 - 3krát vyššími, než jsou při maximální terapeutické dávce.

Testy toxicity na potkanech a opicích (s opakovanými dávkami až do 6 měsíců) neprokázaly žádné příznaky vedoucí k okulotoxicitě. U psů vysoké perorální dávky ( $\geq 60$  mg/kg) vedly k plazmatické koncentraci  $\geq 20$  mg/l, která vyvolala změny na elektroretinogramu a v ojedinělých případech i atrofii retiny.

Reprodukční studie prováděné na potkanech, králících a opicích ukazují, že moxifloxacin prochází placentou. Studie na potkanech (p.o. a i.v.) a opicích (p.o.) neprokázaly po podání moxifloxacinu ani

teratogenitu ani poruchu fertility. U plodů králíků byl pozorován mírně zvýšený výskyt malformací obratlů a žeber, ale pouze při dávce 20 mg/kg i.v., která je již spojená s vážnou toxicitou pro březí samice. U opic a králíků se zvýšila incidence potratů, a to při plazmatických koncentracích jaké jsou běžné u lidí po podání terapeutické dávky. U potkanů byla pozorována nižší hmotnost plodů, vyšší prenatální ztráty, lehce prodloužená doba březosti a zvýšení spontánní aktivity u některých samčích a samičích potomků při dávkách, které byly v mg/kg 63krát vyšší než maximální terapeutická doporučená dávka s plazmatickými koncentracemi v rozmezí terapeutické dávky u lidí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokryсталická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typA)  
Povidon K30  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

Hypromelosa 2910/6 (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 4000  
Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Moxifloxacin potahované tablety jsou dostupné v PVC/PVdC//Al blistrech

Velikost balení: 5, 7, 10 a 50 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Aurovitas, spol. s r.o.  
Karlovarská 77/12  
161 00 Praha 6  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

15/727/15-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 4. 2017

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

8. 5. 2024