

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Moxifloxacin Normon 400 mg potahované tablety EFG

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg moxifloxacinu (jako moxifloxacin-hydrochlorid).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Pomocná látka(y) se známým účinkem

3. LÉKOVÁ FORMA

Světle červené, podlouhlé, bikonvexní, potahované tablety s označením „M400“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Moxifloxacin je indikován k léčbě následujících bakteriálních infekcí u pacientů ve věku 18 let a starších, způsobených mikroorganismy citlivými na moxifloxacin (viz body 4.4, 4.8 a 5.1). V následujících indikacích má být moxifloxacin používán pouze tehdy, pokud použití jiných antibakteriálních látek běžně doporučovaných k léčbě těchto infekcí není považováno za vhodné:

- Akutní bakteriální sinusitida.
- Akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (včetně bronchitidy).

V následujících indikacích má být moxifloxacin používán pouze tehdy, pokud použití antibakteriálních látek běžně doporučovaných k počáteční léčbě těchto infekcí není považováno za vhodné nebo pokud tyto látky selhaly:

- Komunitní pneumonie, s výjimkou závažných případů.
- Mírné až středně těžké zánětlivé onemocnění pánve (např. infekce horních částí ženských pohlavních orgánů, včetně salpingitidy a endometritidy), bez přidruženého tuboovariálního nebo pánevního abscesu. Moxifloxacin se nedoporučuje k monoterapii u mírného až středně těžkého zánětlivého onemocnění pánve, ale má být podáván v kombinaci s jinou vhodnou antibakteriální látkou (např. cefalosporinem) z důvodu zvýšení výskytu kmenů *Neisseria gonorrhoeae* rezistentních na moxifloxacin, pokud nelze přítomnost kmenů *Neisseria gonorrhoeae* rezistentních na moxifloxacin vyloučit (viz body 4.4 a 5.1).

Moxifloxacin lze také použít k dokončení léčby u pacientů, u kterých došlo ke zlepšení během úvodní léčby intravenózním moxifloxacinem, v následujících indikacích:

- Komunitní pneumonie.
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání.

Moxifloxacin se nemá používat k zahájení léčby jakéhokoli typu infekce kůže a měkkých tkání, ani v závažných případech komunitní pneumonie.

Je třeba dodržovat oficiální doporučení ohledně vhodného užívání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna 400mg potahovaná tableta jednou denně.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin ani u pacientů podstupujících chronickou dialýzu (např. hemodialýzu) nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu není nutná úprava dávky (další informace viz bod 5.2).

Údaje u pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené (viz bod 4.3).

Další zvláštní populace

U starších pacientů nebo pacientů s nízkou tělesnou hmotností není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Moxifloxacin je kontraindikován u dětí a dospívajících (<18 let). Účinnost a bezpečnost moxifloxacinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena (viz bod 4.3).

Způsob podání

Potahované tablety se polykají celé a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny a lze je užívat nezávisle na jídle.

Doba podávání

Moxifloxacin se podává po následující dobu léčby:

- Akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (včetně bronchitidy): 5–10 dní.
- Komunitní pneumonie: 10 dní.
- Akutní bakteriální sinusitida: 7 dní.
- Mírné až středně těžké zánětlivé onemocnění pánve: 14 dní.

Tablety moxifloxacinu byly studovány v klinických studiích během léčby trvající až 14 dní.

- Sekvenční terapie (intravenózní podání následované perorální léčbou)

V klinických studiích se sekvenční terapií většina pacientů přešla z intravenózní na perorální léčbu během 4 dní (komunitní pneumonie) nebo 6 dní (komplikované infekce kůže a měkkých tkání). Celková doporučená délka intravenózní a perorální léčby je 7–14 dní u komunitní pneumonie a 7–21 dní u komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání.

Doporučená dávka (400 mg jednou denně) a délka léčby pro každou indikaci nemají být překročeny.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na moxifloxacin, jiné chinolony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).
- Pacienti mladší 18 let.
- Pacienti s anamnézou poruch šlach spojených s léčbou chinolony.

V preklinických studiích i studiích u lidí byly po léčbě moxifloxacinem pozorovány změny v srdeční elektrofyziologii ve formě prodloužení QT intervalu. Z důvodu bezpečnosti léčiva je moxifloxacin kontraindikován u pacientů s:

- Dokumentovaným vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu.
- Poruchami elektrolytů, zejména nekorigovanou hypokalemií.
- Klinicky relevantní bradykardií.
- Klinicky relevantním srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory.
- Předchozí anamnézou symptomatických arytmií.

Moxifloxacin nesmí být podáván současně s jinými léky, které prodlužují QT interval (viz bod 4.5).

Vzhledem k omezeným klinickým údajům je moxifloxacin kontraindikován také u pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pugh C) a u pacientů se zvýšenými hladinami transamináz na více než 5násobek horní hranice normy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití moxifloxacinu je třeba se vyhnout u pacientů, u kterých se v minulosti vyskytly závažné nežádoucí účinky při užívání léčivých přípravků obsahujících chinolony nebo fluorochinolony (viz bod 4.8). Léčba těchto pacientů moxifloxacinem má být zahájena pouze v případě absence alternativních terapeutických možností a po pečlivém zhodnocení poměru přínosu a rizika (viz také bod 4.3).

Přínos léčby moxifloxacinem, zejména u méně závažných infekcí, je třeba posoudit v kontextu informací uvedených v části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.

Prodloužení QTc intervalu a klinické stavy potenciálně související s prodloužením QTc intervalu

Bylo prokázáno, že moxifloxacin u některých pacientů způsobuje prodloužení QTc intervalu na elektrokardiogramu (EKG). Při analýze EKG získaných v rámci programu klinických studií bylo prodloužení QTc intervalu při užívání moxifloxacinu $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, což je 1,4 % ve srovnání s výchozím stavem. Vzhledem k tomu, že ženy mívají delší výchozí QTc interval než muži, mohou být citlivější na léky, které prodlužují QTc interval. Starší pacienti mohou být také citlivější na účinky léků na QT interval.

U pacientů léčených moxifloxacinem musí být léky, které mohou snižovat hladinu draslíku, používány s opatrností (viz body 4.3 a 4.5).

Moxifloxacin se musí používat s opatrností u pacientů s probíhajícími proarytmickými stavy (zejména u žen a starších pacientů), jako je akutní ischemie myokardu nebo prodloužení QT intervalu, protože to může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií (včetně torsades de pointes) a srdeční zástavy (viz bod 4.3). Hodnota prodloužení QT intervalu se může zvyšovat s vyššími koncentracemi léku. Proto se doporučuje nepřekračovat doporučenou dávku.

Pokud se během léčby moxifloxacinem objeví známky srdeční arytmie, je třeba léčbu přerušit a provést EKG.

Hypersenzitivita/alergické reakce

Po prvním podání fluorochinolonů, včetně moxifloxacinu, byly hlášeny alergické a hypersenzitivní reakce. Anafylaktické reakce mohou vést k život ohrožujícímu šoku, a to i po prvním podání. V případě klinických projevů závažných hypersenzitivních reakcí je třeba podávání moxifloxacinu přerušit a zahájit vhodnou léčbu (např. léčbu šoku).

Závažné poruchy jater

V souvislosti s moxifloxacinem byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy, která může vést k selhání jater (včetně fatálních případů) (viz bod 4.8). Pacientům je třeba doporučit, aby se před pokračováním v léčbě poradili se svým lékařem, pokud se objeví známky nebo příznaky fulminantní hepatitidy, jako je rychlý nástup astenie spojený se žloutenkou, tmavá moč, sklon ke krvácení nebo jaterní encefalopatie. Pokud se objeví příznaky poruchy funkce jater, je třeba provést testy/vyšetření jaterních funkcí.

Závažné kožní nežádoucí účinky

U moxifloxacinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN; známé také jako Lyellův syndrom), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom nebo syndrom přecitlivělosti na léky). Tyto reakce mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování léku mají být pacienti informováni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky nebo příznaky

naznačující tyto reakce, léčba moxifloxacinem musí být okamžitě ukončena a zvážena alternativní léčba. Pokud se u pacienta při užívání moxifloxacinu objevila závažná reakce, jako je SJS, TEN, AGEP nebo DRESS, nesmí být léčba moxifloxacinem u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

Pacienti s predispozicí ke křečím

Léčba chinolony může způsobit křeče. Proto mají být používány s opatrností u pacientů s poruchami CNS nebo v přítomnosti jiných rizikových faktorů, které je mohou predisponovat ke křečím nebo snižovat jejich práh pro vznik záchvatu křečí. V případě záchvatu musí být léčba moxifloxacinem ukončena a mají být přijata vhodná opatření.

Závažné, invalidizující, dlouhodobé a potenciálně ireverzibilní nežádoucí účinky

U pacientů užívajících chinolony a fluorochinolony byly hlášeny velmi vzácné případy závažných, invalidizujících, dlouhodobých (přetrvávajících měsíce nebo roky) a potenciálně ireverzibilních nežádoucích účinků postihujících různé a občas i více tělesných systémů (muskuloskeletální, nervový, psychiatrický a senzorický) bez ohledu na věk a preexistující rizikové faktory. Při prvních známkách nebo příznacích jakékoli závažné nežádoucí reakce musí být léčba moxifloxacinem okamžitě ukončena a pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali svého lékaře.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly hlášeny případy senzorické nebo senzomotorické polyneuropatie vedoucí k parestézii, hypestézii, dysestézii nebo slabosti. Pacienti léčení moxifloxacinem mají být poučeni, aby před pokračováním léčby informovali svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky neuropatie, jako je bolest, pálení, brnění, necitlivost nebo slabost, aby se zabránilo vzniku potenciálně nevratného stavu (viz bod 4.8).

Psychiatrické reakce

Psychiatrické reakce se mohou objevit, a to i po prvním podání chinolonů, včetně moxifloxacinu. Ve velmi vzácných případech psychotické reakce a deprese progredovaly do sebevražedných myšlenek a sebepoškozování, včetně pokusů o sebevraždu (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta tyto reakce rozvinou, je třeba léčbu moxifloxacinem přerušit a přijmout vhodná opatření. Opatrnost je doporučena, pokud je moxifloxacin používán u psychotických pacientů nebo pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění.

Průjem související s užíváním antibiotik, včetně kolitidy

V souvislosti s užíváním širokospektrých antibiotik, včetně moxifloxacinu, byly hlášeny případy průjmu spojeného s antibiotiky (AAD) a kolitidy spojené s antibiotiky (AAC), včetně pseudomembranózní kolitidy a průjmu spojeného s *Clostridium difficile*. Závažnost se může pohybovat od mírného průjmu až po život ohrožující kolitidu. Proto je důležité tuto diagnózu zvážit u pacientů, u kterých se během užívání moxifloxacinu nebo po něm objeví závažný průjem. Při podezření na AAD nebo AAC nebo při jejich potvrzení je třeba probíhající léčbu antibakteriálními přípravky, včetně moxifloxacinu, přerušit a okamžitě zahájit vhodná terapeutická opatření. Kromě toho je třeba zavést vhodná opatření pro kontrolu infekce, aby se snížilo riziko přenosu. Léky, které inhibují peristaltiku, jsou kontraindikovány u pacientů, u kterých se rozvine těžký průjem.

Pacienti s myasthenií gravis

Moxifloxacin má být u pacientů s myasthenií gravis používán s opatrností, protože se mohou příznaky onemocnění zhoršit.

Tendinitida a ruptura šlach

Tendinitida a ruptura šlach (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již do 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony; případy byly hlášeny i několik měsíců po ukončení léčby (viz body 4.3 a 4.8). Riziko tendinitidy a ruptury šlach je zvýšené u starších pacientů, pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů po transplantaci solidních orgánů a pacientů, kteří souběžně užívají kortikosteroidy. Současnému užívání kortikosteroidů je proto třeba se vyhnout.

Při prvních příznacích tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) je nutné léčbu moxifloxacinem ukončit a zvážit alternativní léčbu. Postižené končetině (končetinám) má být poskytnuta vhodná léčba (např. imobilizace). Kortikosteroidy se nemají používat, pokud se objeví příznaky tendinopatie.

Aneurysma a disekce aorty a regurgitace/insuficience srdeční chlopně

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty, zejména u starších pacientů, a regurgitace mitrální a aortální chlopně po podání fluorochinolonů. U pacientů užívajících fluorochinolony byly hlášeny případy disekce nebo aneurysma aorty, někdy komplikované rupturou (i fatální), a regurgitace/insuficience kterékoli ze srdečních chlopní (viz bod 4.8).

Fluorochinolony proto mají být používány pouze po pečlivém zhodnocení poměru přínosu a rizika a po zvážení jiných terapeutických možností u pacientů s rodinnou anamnézou aneurysmatu nebo vrozeného onemocnění srdečních chlopní, u pacientů s diagnózou preexistujícího aneurysmatu aorty a/nebo disekce aorty nebo onemocněním srdečních chlopní, nebo za přítomnosti jiných rizikových faktorů nebo poruch, které predisponují k:

- Aneurysmatu a disekci aorty a regurgitaci/insuficienci srdeční chlopně (např. poruchy pojivové tkáně, jako je Marfanův nebo Ehlersův-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom, Behçetova choroba, hypertenze a revmatoidní artritida).
- Disekci a aneurysmatu aorty (např. cévní poruchy, jako je Takayasuova arteritida, obrovskobuněčná arteritida, známá ateroskleróza nebo Sjögrenův syndrom).
- Regurgitaci/insuficienci srdeční chlopně (např. infekční endokarditida).

Riziko aortální disekce a aneurysmatu a ruptury aorty může být také zvýšeno u pacientů léčených současně systémovými kortikosteroidy.

V případě náhlé bolesti břicha, hrudníku nebo zad je třeba pacienty poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc na pohotovosti.

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě akutní dušnosti, nového výskytu palpitací srdce nebo vzniku otoků břicha či dolních končetin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Starší pacienti s poruchou funkce ledvin mají moxifloxacin užívat s opatrností, pokud nejsou schopni udržovat dostatečný příjem tekutin, protože dehydratace může zvýšit riziko selhání ledvin.

Poruchy zraku

Pokud se objeví poruchy vidění nebo jakékoli účinky na oči, je třeba okamžitě vyhledat oftalmologa (viz body 4.7 a 4.8).

Dysglykemie

Stejně jako u všech fluorochinolonů byly i při užívání moxifloxacinu hlášeny změny hladiny glukózy v krvi, včetně hypoglykemie i hyperglykemie (viz bod 4.8). U pacientů léčených moxifloxacinem se dysglykemie vyskytovala převážně u starších diabetických pacientů, kteří současně užívali perorální antidiabetika (např. deriváty sulfonylurey) nebo inzulin. Byly hlášeny případy hypoglykemie. U diabetických pacientů se doporučuje pečlivé monitorování hladiny glukózy v krvi.

Prevence fotosenzitivních reakcí

Chinolony mohou u některých pacientů způsobovat fotosenzitivní reakce. V některých studiích však bylo prokázáno, že moxifloxacin má nižší riziko vyvolání fotosenzitivity. Pacienty je však třeba upozornit, aby se během léčby moxifloxacinem vyhýbali expozici UV záření nebo intenzivnímu slunečnímu záření a/nebo dlouhodobému pobytu na slunci.

Pacienti s deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy

Pacienti s rodinnou anamnézou nebo s deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy jsou při léčbě chinolony náchylní k hemolytickým reakcím. Proto má být moxifloxacin u těchto pacientů používán s opatrností.

Pacienti se zánětlivým onemocněním pánve

U pacientů s komplikovaným zánětlivým onemocněním pánve (např. spojeným s tuboovariálním nebo pánevním abscesem), u kterých je intravenózní léčba považována za nezbytnou, se léčba přípravkem Moxifloxacinu Normon 400 mg potahované tablety nedoporučuje.

Zánětlivé onemocnění pánve může být způsobeno bakterií *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na fluorochinolony. Proto by v takových případech měla být empirická léčba moxifloxacinem podávána společně s jiným vhodným antibiotikem (např. cefalosporinem), pokud nelze vyloučit kmeny *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na moxifloxacin. Pokud není klinického zlepšení dosaženo do 3 dnů léčby, je třeba léčbu přehodnotit.

Pacienti se specifickými komplikovanými infekcemi kůže a měkkých tkání

Klinická účinnost intravenózního moxifloxacinu v léčbě závažných popáleninových infekcí, fasciitidy a infekcí diabetické nohy s osteomyelitidou nebyla stanovena.

Interference s biologickými testy

Léčba moxifloxacinem může interferovat s kultivací *Mycobacterium* spp. potlačením růstu mykobakterií, což vede k falešně negativním výsledkům u vzorků pacientů užívajících moxifloxacin.

Pacienti s infekcí MRSA

Moxifloxacin se nedoporučuje k léčbě infekcí MRSA. V případě podezření na infekci MRSA nebo jejího potvrzení je třeba zahájit léčbu vhodným antibakteriálním přípravkem (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Vzhledem k nežádoucím účinkům na chrupavku u mladých zvířat (viz bod 5.3) je použití moxifloxacinu u dětí nebo dospívajících mladších 18 let kontraindikováno (viz bod 4.3).

Upozornění na pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s léčivými přípravky

Nelze vyloučit aditivní účinek na prodloužení QT intervalu mezi moxifloxacinem a jinými léčivými přípravky, které mohou prodlužovat QTc interval. To může zvýšit riziko ventrikulárních arytmií, včetně *torsade de pointes*. Současné podávání moxifloxacinu s některým z následujících léčivých přípravků je proto kontraindikováno (viz také bod 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 antimikrobiální léčiva (sachinavir, sparfloxacin, intravenózní erythromycin, pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin).
- Některá antihistaminika (terfenadin, astemizol, mizolastin).
- Jiné typy léků (cisaprid, intravenózní vinkamin, bepridil, difemanil).

Moxifloxacin má být používán s opatrností u pacientů užívajících léky, které mohou snižovat hladinu draslíku (např. kličková a thiazidová diuretika, laxativa a klystýry (vysoké dávky), kortikosteroidy, amfotericin B) nebo léky spojené s klinicky významnou bradykardií.

Mezi podáním látek obsahujících dvojmocné nebo trojmocné kationty (např. antacida s hořčíkem nebo hliníkem, tablety didanosinu, sukralfát a látky obsahující železo nebo zinek) a podáním moxifloxacinu má být odstup přibližně 6 hodin.

Současné podávání aktivního uhlí s perorální dávkou 400 mg moxifloxacinu vede k výraznému snížení absorpce léčiva a snížení jeho systémové biologické dostupnosti o více než 80 %. Proto se současné užívání těchto dvou léčiv nedoporučuje (s výjimkou případů předávkování, viz bod 4.9).

Po opakovaném podání zdravým dobrovolníkům zvýšil moxifloxacin C_{max} digoxinu přibližně o 30 %, aniž by ovlivnil AUC nebo bazální hladiny. Pro současné užívání s digoxinem nejsou nutná zvláštní opatření.

Ve studiích s dobrovolníky s diabetem vedlo současné podání perorálního moxifloxacinu s glibenklamidem ke snížení maximálních plazmatických koncentrací glibenklamidu přibližně o 21 %. Teoreticky může kombinace glibenklamidu a moxifloxacinu způsobit mírnou a přechodnou hyperglykémii. Farmakokinetické změny pozorované u glibenklamidu však neměly žádný vliv na farmakodynamické parametry (hladinu glukózy v krvi, inzulin).

Nebyla proto pozorována žádná klinicky relevantní interakce mezi moxifloxacinem a glibenklamidem.

Změny INR

U pacientů léčených antibakteriálními látkami, zejména fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, kotrimoxazolem a některými cefalosporiny, byla popsána řada případů prokazujících zvýšenou aktivitu perorálních antikoagulancií. Mezi rizikové faktory patří infekční a zánětlivé stavy, věk a celkový stav pacienta. Za těchto okolností je obtížné určit, do jaké míry je změna INR (mezinárodního normalizovaného poměru) způsobena infekčním onemocněním nebo léčbou. Preventivním opatřením může být častější monitorování INR. V případě potřeby je třeba dávku perorálního antikoagulancia upravit.

Klinické studie neprokázaly žádné interakce při současném podávání moxifloxacinu s ranitidinem, probenecidem, perorálními kontraceptivy, doplňky vápníku, parenterálně podávaným morfinem, teofylinem, cyklosporinem nebo itraconazolem.

Studie *in vitro* na lidských enzymech cytochromu P450 tato zjištění podporují. Vzhledem k těmto výsledkům je metabolická interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450 nepravděpodobná.

Interakce s jídlem

Moxifloxacin nevykazuje 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). Potenciální riziko pro člověka není známo. Vzhledem k experimentálnímu riziku poškození chrupavek nosných kloubů fluorochinolony u nedospělých zvířat a vzhledem k reverzibilnímu poškození kloubů popsanému u dětí, kterým byly podány některé fluorochinolony, se moxifloxacin nesmí používat u těhotných žen (viz bod 4.3).

Kojení

U kojících žen nejsou k dispozici žádné údaje. Předklinické údaje naznačují, že malé množství moxifloxacinu přechází do mateřského mléka. Vzhledem k nedostatku údajů u lidí a vzhledem k experimentálnímu riziku poškození chrupavky nosných kloubů fluorochinolony u nedospělých zvířat je kojení během léčby moxifloxacinem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie vlivu moxifloxacinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Fluorochinolony, včetně moxifloxacinu, však mohou zhoršit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje v důsledku reakcí CNS (např. závratě, akutní přechodná ztráta zraku, viz bod 4.8) nebo akutní, krátkodobé ztráty vědomí (synkopa, viz bod 4.8). Pacienti mají být upozorněni, aby před řízením nebo obsluhou strojů sledovali, jak reagují na moxifloxacin.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky pozorované ve všech klinických studiích a z postmarketingových hlášení s moxifloxacinem 400 mg (perorální a sekvenční terapie) jsou uvedeny podle frekvence výskytu:

S výjimkou průjmu a nevolnosti se všechny ostatní nežádoucí účinky vyskytovaly s frekvencí nižší než 3 %.

V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu jsou definovány takto:

- 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 určit.

Klasifikace orgánových systémů (MedDRA)	Není známo	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Superinfekce způsobené rezistentními bakteriemi nebo plísněmi, jako je orální a vaginální kandidóza.				
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, trombocytémie, eozinofilie, prodloužení protrombinového času/zvýšení INR		Zvýšení hodnoty protrombinu/ snížení INR, Agranulocytóza, pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce (viz bod 4.4)	Anafylaxe, včetně velmi vzácného život ohrožujícího šoku (viz bod 4.4),		

				alergický edém/angioedém (včetně laryngeálního edému, který může být život ohrožující, viz bod 4.4).		
Endokrinní poruchy					Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperlipidemie	Hyperglykemie, Hyperurikemie	Hypoglykemie, hypoglykemické kóma	
Psychiatrické poruchy*			Úzkostné reakce, Psychomotorická hyperaktivita/agitovanost	Emoční labilita, deprese (ve velmi vzácných případech může vést k sebepoškozování, jako jsou sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu, viz bod 4.4), halucinace, delirium	Depersonalizace, psychotické reakce (které mohou vést k sebepoškozování, jako jsou sebevražedné myšlenky/ představy nebo pokusy o sebevraždu, viz bod 4.4)	
Poruchy nervového systému*		Bolest hlavy, závratě	Parestezie a dysestezie, poruchy chuti (včetně ageuzie ve velmi vzácných případech), zmatenost a dezorientace, poruchy spánku (převážně nespavost), třes, závratě, ospalost	Hypestezie, poruchy čichu (včetně anosmie), poruchy spánku, poruchy koordinace (včetně poruch chůze, zejména v důsledku závratí nebo vertiga), záchvaty, včetně záchvatů grand mal (viz bod 4.4),	Hyperestezie	

				poruchy pozornosti, poruchy řeči, amnézie, periferní neuropatie a polyneuropatie		
Poruchy oka*			Poruchy zraku, jako je diplopie a rozmazané vidění (zejména během reakcí CNS, viz bod 4.4)	Fotofobie	Přechodná ztráta zraku (zejména během reakcí CNS, viz body 4.4 a 4.7), uveitida a akutní bilaterální transiluminace duhovky (viz bod 4.4)	
Poruchy ucha a labyrintu*				Tinnitus, poruchy sluchu včetně hluchoty (obvykle reverzibilní)		
Srdeční poruchy**		Prodloužení QT intervalu u pacientů s hypokalemií (viz body 4.3 a 4.4)	Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4), palpitace, tachykardie, fibrilace síní, angina pectoris	Komorové tachyarytmie, synkopa (tj. akutní, krátkodobá ztráta vědomí)	Nespecifické arytmie, <i>Torsade de pointes</i> (viz bod 4.4), srdeční zástava (viz bod 4.4)	
Cévní poruchy**			Vazodilatace	Hypertenze, hypotenze	Vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dušnost (včetně astmatických potíží)			
Gastrointestinální poruchy		Nevolnost, zvracení, bolest gastrointestinálního traktu a břicha, průjem	Snížená chuť k jídlu a snížení příjmu potravy, zácpa, dyspepsie, flatulence, gastritida, zvýšení amylázy	Dysfagie, stomatitida, kolitida spojená s antibiotiky (včetně pseudomembranózní kolitidy, ve velmi vzácných případech spojené s život ohrožujícími komplikace-		

				mi (viz bod 4.4)		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené transaminázy	Porucha funkce jater (včetně zvýšené LDH), zvýšený bilirubin, zvýšená gama-glutamyl-transferáza, zvýšená alkalická fosfatáza	Žloutenka, hepatitida (zejména cholestatická)	Fulminantní hepatitida s možným život ohrožujícím selháním jater (včetně fatálních případů, viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)		Svědění, vyrážka, kopřivka, suchá kůže		Vezikulární kožní reakce typu Stevensova-Johnsonova syndromu 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 léková erupce, fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně*	Rabdomyolýza		Artralgie, myalgie	Tendinitida (viz bod 4.4), svalové křeče, svalové záškuby, svalová slabost	Ruptura šlach (viz bod 4.4), artritida, svalová ztuhlost, zhoršení příznaků myasthenia gravis (viz bod 4.4)	Rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest			Dehydratace	Porucha funkce ledvin (včetně zvýšené hladiny močovinového dusíku a kreatininu),		

				selhání ledvin (viz bod 4.4)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*			Malátnost (zejména astenie nebo únava), nespecifické bolesti (včetně bolesti zad, hrudníku, pánve a končetin), pocení	Edém		

*V souvislosti s užíváním chinolonů a fluorochinolonů byly hlášeny velmi vzácné případy závažných, invalidizujících, dlouhodobých (i měsíce nebo roky) a potenciálně nevratných nežádoucích účinků postihujících několik, někdy i více orgánových systémů a smyslů (včetně reakcí, jako je tendinitida, ruptura šlach, artralgie, bolest končetin, poruchy chůze, neuropatie spojené s parestézií a neuralgií, únava, psychiatrické příznaky (jako jsou poruchy spánku, úzkost, záchvaty úzkosti, deprese a sebevražedné myšlenky), poruchy paměti a koncentrace a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu), v některých případech nezávisle na již existujících rizikových faktorech (viz bod 4.4).

**U pacientů užívajících fluorochinolony byly hlášeny případy disekce a aneurysmatu aorty, někdy komplikované rupturou (i fatální), a regurgitace/insuficiencí kterékoli ze srdečních chlopní (viz bod 4.4).

Po léčbě jinými fluorochinolony byly hlášeny velmi vzácné případy následujících nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout i během léčby moxifloxacinem: 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejsou doporučena žádná specifická opatření proti náhodnému předávkování. V případě předávkování je třeba zahájit symptomatickou léčbu. Vzhledem k možnosti prodloužení QT intervalu je třeba monitorovat EKG. Současné podání aktivního uhlí s perorální dávkou 400 mg moxifloxacinu snižuje systémovou dostupnost přípravku o více než 80 %. V případě perorálního předávkování může být

použití aktivního uhlí v počátečních fázích absorpce užitečné, aby se zabránilo nadměrné systémové expozici moxifloxacinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: chinolonová antibakteriální léčiva, fluorochinolony.

ATC kód: J01MA14.

Mechanismus účinku

Moxifloxacin má *in vitro* aktivitu proti širokému spektru grampozitivních a gramnegativních patogenních mikroorganismů.

Baktericidní účinek moxifloxacinu je důsledkem inhibice obou typů topoizomerázy II (DNA gyrázy a topoizomerázy IV) nezbytných pro replikaci, transkripci a opravu bakteriální DNA. Zdá se, že C8-methoxy část přispívá ke zvýšené aktivitě a snížené selekci rezistentních mutací grampozitivních bakterií ve srovnání s C8-H částí. Přítomnost objemného bicykloaminového substituentu v poloze C7 zabraňuje aktivnímu efluxu spojenému s geny *norA* nebo *pmrA* zjištěnými u některých grampozitivních bakterií.

Farmakodynamické studie prokázaly, že moxifloxacin vykazuje baktericidní aktivitu závislou na koncentraci. Minimální baktericidní koncentrace (MBC) se pohybují v rozmezí minimálních inhibičních koncentrací (MIC).

Účinky na střevní flóru u lidí

Po perorálním podání moxifloxacinu dobrovolníkům byly pozorovány následující změny ve střevní flóře: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. a *Klebsiella* spp. byly redukovány, stejně jako anaeroby *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. a *Peptostreptococcus* spp. Byl zaznamenán nárůst *Bacteroides fragilis*. Tyto změny se normalizovaly po dvou týdnech.

Mechanismus rezistence

Mechanismy rezistence, které inaktivují peniciliny, cefalosporiny, aminoglykosidy, makrolidy a tetracykliny, neinterferují s antibakteriální aktivitou moxifloxacinu. Jiné mechanismy rezistence, jako jsou změny v permeabilitě (běžné u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxní mechanismy, mohou také modifikovat citlivost na moxifloxacin. Rezistence na moxifloxacin *in vitro* se získává postupně prostřednictvím mutací v cílových místech topoizomerázy II, DNA gyrázy a topoizomerázy IV. Moxifloxacin je slabým substrátem pro aktivní efluxní mechanismy u grampozitivních organismů.

Je pozorována zkřížená rezistence s jinými fluorochinolony. Vzhledem k tomu, že moxifloxacin inhibuje topoizomerázu II i IV s podobnou aktivitou u některých grampozitivních bakterií, mohou být tyto bakterie rezistentní vůči jiným chinolonům, ale citlivé na moxifloxacin.

Údaje o citlivosti *in vitro*

Klinické hraniční hodnoty MIC a diskové difuze dle EUCAST pro moxifloxacin (01.01.2016) jsou:

Mikroorganismus	Sensitivní	Resistentní
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catharalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm

<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
Hraniční hodnoty nesouvisející s druhem*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
*Hraniční hodnoty nesouvisející s druhem byly stanoveny především na základě farmakokinetických/farmakodynamických údajů a jsou nezávislé na distribuci MIC daného druhu. Používají se pouze pro druhy, pro které není přiřazen specifický hraniční bod, a nemají se používat pro druhy, pro které dosud nebyla stanovena interpretační kritéria.		

Mikrobiologická citlivost

Prevalence získané rezistence se může u některých druhů geograficky a v čase lišit; proto jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že je užitečnost léku sporná, alespoň u některých typů infekcí, je třeba v případě potřeby vyhledat odborný názor.

Často citlivé druhy
<u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> *(citlivý na methicilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) Skupina <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> a <i>S. intermedius</i>)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (skupina A) Skupina <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>Gramnegativní aerobní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>„Jiné“ mikroorganismy</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> *
Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence
<u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentní na methicilin) ⁺
<u>Gramnegativní aerobní mikroorganismy</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>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Přirozeně rezistentní organismy
<u>Gramnegativní aerobní mikroorganismy</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Účinnost byla u citlivých kmenů úspěšně prokázána v klinických studiích v rámci schválených indikací. #Kmeny produkující ESBL jsou rezistentní na fluorochinolony. †Míra rezistence > 50 % v jedné nebo více zemích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Farmakokinetika je lineární v rozmezí jednorázových dávek 50–800 mg a při podávání až do 600 mg jednou denně po dobu 10 dnů. Po perorální dávce 400 mg je maximálních plazmatických koncentrací 3,1 mg/l dosaženo během 0,5–4 hodin po podání. Maximální a minimální plazmatické koncentrace v ustáleném stavu (400 mg jednou denně) byly 3,2 a 0,6 mg/l. V ustáleném stavu je expozice během dávkovacího intervalu přibližně o 30 % vyšší než po první dávce.

Distribuce

Moxifloxacin se rychle distribuuje do extravaskulárních prostor; po dávce 400 mg je pozorována AUC 35 mg·h/l. Distribuční objem v ustáleném stavu (Vss) je přibližně 2 l/kg. V experimentech *in vitro* a *ex vivo* byla pozorována vazba na proteiny přibližně 40–42 %, nezávisle na koncentraci léčiva. Moxifloxacin se váže především na sérový albumin.

Po perorálním podání jednorázové dávky 400 mg moxifloxacinu byly maximální koncentrace (geometrický průměr) následující:

Tkáň	Koncentrace	Poměr tkáň/plazma
Plazma	3,1 mg/l	--
Sliny	3,6 mg/l	0,75–1,3
Vezikulární tekutina	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Bronchiální sliznice	5,4 mg/kg	1,7–2,1
Alveolární makrofágy	56,7 mg/kg	18,6–70,0
Tekutina epitelální výstelky	20,7 mg/l	5–7
Maxilární sinus	7,5 mg/kg	2,0
Ethmoidální sinus	8,2 mg/kg	2,1
Nosní polypy	9,1 mg/kg	2,6
Intersticiální tekutina	1,0 ² mg/l	0,8–1,4 ^{2,3}
Ženské pohlavní ústrojí	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴
*intravenózní podání jednorázové dávky 400 mg ¹ 10 hodin po podání ² volná koncentrace ³ od 3 hodin do 36 hodin po podání dávky ⁴ na konci intravenózní infuze		

Metabolismus nebo biotransformace

Moxifloxacin podléhá biotransformaci fáze II a vylučuje se renální a biliární/fekální cestou jako nezměněné léčivo a ve formě sulfo-sloučeniny (M1) a glukuronidu (M2). M1 a M2 jsou jediné relevantní metabolity u člověka a oba jsou mikrobiologicky neaktivní.

V klinických studiích fáze I a ve studiích *in vitro* nebyly pozorovány žádné metabolické farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky podléhajícími biotransformačním reakcím fáze I za účasti enzymů cytochromu P450. Nebyl prokázán žádný oxidativní metabolismus.

Eliminace

Moxifloxacin je eliminován z plazmy s průměrným eliminačním poločasem přibližně 12 hodin. Průměrná zdánlivá celková tělesná clearance po podání dávky 400 mg se pohybuje v rozmezí 179 až 246 ml/min. Renální clearance byla přibližně 24–53 ml/min, což naznačuje částečnou tubulární reabsorpci léčiva ledvinami.

Po podání dávky 400 mg dosáhla exkrece močí (přibližně 19 % nezměněného léčiva, přibližně 2,5 % M1 a přibližně 14 % M2) a stolicí (přibližně 25 % nezměněného léčiva, přibližně 36 % M1 a bez reabsorpce M2) přibližně 96 %.

Současné podávání moxifloxacinu s ranitidinem nebo probenecidem nezměnilo renální clearance původního léčiva.

Starší pacienti a pacienti s nízkou tělesnou hmotností

U zdravých dobrovolníků s nízkou tělesnou hmotností (např. žen) a u starších dobrovolníků byly pozorovány nejvyšší plazmatické koncentrace.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické vlastnosti moxifloxacinu se u pacientů s poruchou funkce ledvin (včetně clearance kreatininu >20 ml/min/1,73 m²) významně neliší. Se snižující se funkcí ledvin se koncentrace metabolitu M2 (glukuronidu) zvyšují 2,5krát (s clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pugh A, B) neumožnily určit, zda existuje nějaký rozdíl ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Porucha funkce jater byla spojena s vyšší plazmatickou expozicí M1, zatímco expozice původní léčivé látky byla srovnatelná s expozicí u zdravých dobrovolníků. Klinické zkušenosti s použitím moxifloxacinu u pacientů s poruchou funkce jater jsou nedostatečné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a opic byly pozorovány účinky na hematopoetický systém (mírný pokles erytrocytů a trombocytů). Stejně jako u jiných chinolonů byla u potkanů, opic a psů pozorována hepatotoxicita (zvýšení jaterních enzymů a vakuolární degenerace). U opic se vyskytla CNS toxicita (křeče). Tyto účinky byly pozorovány pouze po léčbě vysokými dávkami moxifloxacinu nebo po dlouhodobé léčbě.

Stejně jako jiné chinolony je moxifloxacin genotoxický v testech *in vitro* s použitím bakteriálních nebo savčích buněk. Vzhledem k tomu, že tyto účinky lze vysvětlit interakcí s bakteriální gyrázou a při vyšších koncentracích interakcí s topoizomerázou II v savčích buňkách, předpokládá se, že existuje prahová koncentrace pro genotoxicitu. Testy *in vivo* neprokázaly genotoxicitu, a to i přes použití velmi vysokých dávek moxifloxacinu. Proto lze pro terapeutické dávky u lidí předpokládat dostatečnou bezpečnostní rezervu. V iniciačních/provokačních studiích na potkanech nebyl moxifloxacin karcinogenní.

Mnoho chinolonů je fotoreaktivních a mohou vyvolat fototoxicitu, fotomutagenitu a fotokarcinogenitu. Naproti tomu se při testování v rozsáhlém programu studií *in vivo* a *in vitro* ukázalo, že moxifloxacin nemá fototoxické a fotogenotoxické vlastnosti. Za stejných podmínek však jiné chinolony tyto účinky vyvolávaly.

Ve vysokých koncentracích je moxifloxacin inhibítozem rychlé složky zpožděného návratu draslíkového proudu v srdci, a proto může způsobit prodloužení QT intervalu. Toxikologické studie na psech léčených perorálními dávkami ≥ 90 mg/kg vedly k plazmatickým koncentracím ≥ 16 mg/l, které způsobily prodloužení QT intervalu, ale nikoli arytmiie. Teprve po vysoce kumulativním intravenózním podání více než 50násobku dávky u člověka (>300 mg/kg), při dosažení plazmatických hladin ≥ 200 mg/l (více než 40násobek terapeutické hladiny), byly pozorovány nefatální a reverzibilní ventrikulární arytmiie.

Je známo, že chinolony způsobují léze chrupavky velkých diartrodálních kloubů u nedospělých zvířat. Nejnižší perorální dávka moxifloxacinu, která u mladých psů vyvolala kloubní toxicitu, byla čtyřikrát vyšší (vyjádřeno v mg/kg) než maximální doporučená terapeutická dávka 400 mg (za předpokladu tělesné hmotnosti 50 kg), s plazmatickými koncentracemi dva až třikrát vyššími než ty, které odpovídají maximální terapeutické dávce.

Studie toxicity na potkanech a opicích (opakované dávky po dobu až 6 měsíců) neodhalily žádné důkazy o okulotoxickém riziku. U psů vysoké perorální dávky (≥ 60 mg/kg), které dosáhly plazmatických koncentrací ≥ 20 mg/l, způsobily změny v elektroretinogramu a v ojedinělých případech atrofii sítnice.

Reprodukční studie na potkanech, králících a opicích naznačují, že moxifloxacin prochází placentární bariérou. Studie na potkanech (p.o. a i.v.) a opicích (p.o.) neprokázaly teratogenitu nebo poruchy fertility po podání moxifloxacinu. U plodů králíků byl pouze při dávce (20 mg/kg i.v.), spojené s těžkou mateřskou toxicitou, pozorován mírný výskyt malformací obratlů a žeber. U opic a králíků byl zaznamenán zvýšený výskyt abortů při plazmatických koncentracích odpovídajících terapeutickým hladinám u člověka. U potkanů bylo pozorováno snížení hmotnosti plodů, vyšší prenatální ztráty, mírné prodloužení doby březosti a zvýšená spontánní aktivita některých mláďat samců i samic při dávkách 63krát vyšších než maximální doporučená dávka (vyjádřená v mg/kg) a při plazmatických koncentracích v rozmezí terapeutické dávky pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelózy
Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mastek
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa (E-464)
Oxid titaničitý (E-171)
Makrogol 6000
Mastek
Červený oxid železitý (E-172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Baleno v hliníkovém/hliník-polyamid-PVC blistru. Nejsou vyžadovány žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Baleno v hliníkovém/hliník-polyamid-PVC blistru po 5 a 7 tabletách.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo 6,
28760 Tres Cantos, Madrid
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

81027

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Červen 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Prosinec 2024