

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Moxifloxacin Olikla 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje moxifloxacinum 400 mg (jako moxifloxacini hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Růžová podlouhlá bikonvexní potahovaná tableta s rozměry 19,4 × 7,8 mm a tloušťkou 5,8 ± 0,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Moxifloxacin Olikla 400 mg potahované tablety (dále jen „Moxifloxacin Olikla“) 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 může být použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné nebo tato antibiotika nebyla účinná:

- akutní bakteriální sinusitida (ABS; adekvátně diagnostikovaná),
- akutní exacerbace 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 závažných zánětech se nedoporučuje používat Moxifloxacin Olikla v monoterapii, jestliže nemůže být vyloučena přítomnost bakterie *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na moxifloxacin (viz body 4.4 a 5.1) – vzhledem ke zvětšující se rezistenci bakterie *Neisseria gonorrhoeae* má být moxifloxacin podáván v kombinaci s jiným vhodným antibiotikem (např. s cefalosporinem).

Moxifloxacin Olikla může být také použit k dokončení léčby u pacientů, u kterých došlo ke zlepšení během úvodní intravenózní léčby moxifloxacinem, v těchto indikacích:

- komunitní pneumonie (CAP),
- komplikované infekce kůže a kožních struktur (cSSSI).

K úvodní léčbě infekcí všech forem kůže a kožních struktur a vážných forem komunitní pneumonie se Moxifloxacin Olikla použít nesmí.

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování (dospělí)

Doporučená dávka je jedna 400mg potahovaná tableta 1× denně.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů dlouhodobě léčených dialýzou (tj. hemodialýzou) a kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou není třeba žádná úprava dávkování (více podrobností viz bod 5.2).

Dostatečné množství údajů o podávání pacientům se sníženou funkcí jater není k dispozici (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 Olikla je následující:

- | | |
|---|----------|
| - Akutní exacerbace chronické bronchitidy | 5–10 dnů |
| - Komunitní pneumonie | 10 dnů |
| - Akutní bakteriální sinusitida | 7 dnů |
| - Lehké až středně závažné záněty v pánevní oblasti | 14 dnů |

V klinických studiích byl moxifloxacin 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 1× denně) a příslušná délka léčby pro danou indikaci nemá být překročena.

4.3 Kontraindikace

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

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

- vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu,
- poruchami elektrolytové rovnováhy, zvláště u pacientů s nekorigovanou hypokalemií,
- klinicky významnou bradykardií,

- klinicky významným srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory,
- symptomatickými arytmiemi v anamnéze.

Moxifloxacin se nesmí používat 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 >5 násobek ULN (Upper limit of Normal, tj. horní hranice normálu).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přínos léčby moxifloxacinem, především u infekcí s nízkým stupněm závažnosti, má být zvážen na základě informací obsažených v bodě 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).

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 vzácně případy dlouhotrvajících (měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících různé, někdy vícečetné tělesné systémy (muskuloskeletální, nervový, psychiatrický a sensorický). Léčba moxifloxacinem má být okamžitě ukončena při prvních známkách nebo příznacích jakéhokoliv 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 rámci klinických studií moxifloxacin prodlužoval QTc interval o $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, tj. 14 % 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 intervalu, 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 intervalu může narůst zvyšováním koncentrací léku. Doporučená dávka se tedy nesmí překročit.

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

Hypersenzitivita/alergické reakce

Po fluorochinolonech včetně moxifloxacinu byl zaznamenán výskyt hypersenzitivních a alergických reakcí i po prvním podání. 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 s ikterem, tmavá moč, zvýšená krvácivost nebo hepatická encefalopatie), vyhledali svého lékaře předtím, než budou pokračovat v léčbě. Pokud se objeví symptomy jaterní dysfunkce, musí být provedeny jaterní testy/vyšetření.

Závažné bulózní kožní reakce

V souvislosti s užíváním moxifloxacinu byl zaznamenán výskyt případů bulózních kožních reakcí odpovídajících Stevens-Johnsonovu syndromu nebo toxické epidermální nekrolýze (viz bod 4.8). Pacienty je třeba upozornit, aby při výskytu kožních nebo mukozálních reakcí, dříve než budou pokračovat v léčbě, kontaktovali okamžitě svého lékaře.

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

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly hlášeny případy senzorické nebo senzomotorické polyneuropatie, vedoucí k parestezii, hypestezii, dysestezii nebo slabosti. Pacienti léčení 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 k 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.

Výskyt průjmu (včetně kolitidy) ve spojení s užíváním antibiotik

V souvislosti s užíváním širokospektrých antibiotik, včetně moxifloxacinu, se popisuje výskyt průjmu (antibiotic associated diarrhoea, AAD) a kolitidy (antibiotic associated colitis, AAC), včetně pseudomembranózní kolitidy a průjmu, který vyvolává bakterie *Clostridium difficile*. Průběh může být různě závažný, od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Proto je nutné o této diagnóze uvažovat u všech pacientů, u nichž se během užívání moxifloxacinu nebo po skončení léčby moxifloxacinem objeví závažný průjem. V případě podezření nebo potvrzení diagnózy AAD nebo AAC je potřeba léčbu antibiotiky (včetně podávání moxifloxacinu) ukončit a okamžitě začít s adekvátními terapeutickými opatřeními. Dále je potřeba přijmout vhodná protiinfekční opatření, aby se snížilo riziko šíření infekce. U pacientů se závažným průjmem 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.

Tendinitida a ruptura šlachy

Tendinitida a ruptura šlachy (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již do 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 prvních známkách tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) je nutné léčbu moxifloxacinem ukončit a zvážit jiné možnosti léčby. Postiženou končetinu (končetiny) je třeba náležitě ošetřit (např. imobilizací). Pokud se vyskytnou známky tendinopatie, kortikosteroidy se nemají používat.

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 zaznamenání jakýchkoli účinků léčivého přípravku 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 hypoglykémii a hyperglykémii (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 glykemie.

Prevence výskytu fotosenzitivních reakcí

Ukázalo se, že chinolony způsobují u pacientů vznik fotosenzitivních reakcí. Avšak ve studiích vykázal moxifloxacin pouze nižší riziko v indukci fotosenzitivní. Nicméně pacienti mají být poučeni, aby se v průběhu léčby moxifloxacinem vyhýbali expozici UV záření nebo extenzivnímu a/nebo silnému slunečnímu záření.

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. Proto se těmto pacientům musí moxifloxacin podávat s opatrností.

Pacienti s intolerancí galaktózy, s hereditárním deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 Olikla doporučována.

Zánětlivé onemocnění pánevní oblasti může být způsobeno bakterií *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 (complicated skin and skin structure infection, cSSSI)

Klinická účinnost moxifloxacinu při léčbě infekce popálenin, fasciitidy a infekce diabetické nohy s osteomyelitidou nebyla stanovena.

Interference s biologickými testy

Léčba moxifloxacinem může interferovat s kulturačním 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 (meticilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*) se moxifloxacin nedoporučuje. V případě podezření na infekci způsobenou MRSA nebo v případě jejího prokázání musí být zahájena léčba pomocí vhodných antibiotik (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

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

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty po užití fluorochinolonů, zejména u starších osob.

Proto mají být u pacientů s výskytem aneurysmatu aorty v rodinné anamnéze, u pacientů, u nichž byly diagnostikovány preexistující aneurysma a/nebo disekce aorty, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory či predispozicemi k aneurysmatu či disekci aorty (jako jsou Marfanův syndrom, vaskulární Ehlersův-Danlosův syndrom, Takayasuova arteriitida, velkobuněčná arteriitida, Behcetův syndrom, hypertenze nebo prokázaná ateroskleróza) fluorochinolony používány až po pečlivém vyhodnocení přínosů a rizik a zvážení dalších možností léčby.

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

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 QTc interval, není možno vyloučit zesílení účinku na prodloužení QT intervalu. To může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií, včetně torsade de pointes. Proto je kontraindikováno současné podávání moxifloxacinu a těchto léčivých přípravků (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 antibiotika (sachinavir, sparfloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika zvláště halofantrin),
- některá antihistaminika (terfenadin, astemizol, mizolastin),
- a další (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

U pacientů užívajících přípravky, které mohou snižovat koncentraci 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 didanosinu, 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 a na minimální koncentrace. Při současné aplikaci s digoxinem není třeba zvláštní opatrnosti.

V rámci studií provedených u dobrovolníků s diabetem mellitem 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 antibiotika (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 itrakonazolem.

Studie *in vitro* s lidskými enzymy cytochromu P-450 podporovaly tyto údaje. Vzhledem k těmto výsledkům jsou metabolické interakce cestou enzymů cytochromu P-450 nepravděpodobné.

Interakce s jídlem

Moxifloxacin nevykazuje žádné klinicky relevantní 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. U nedospělých zvířat, kterým byly v rámci studií podány flouroochinolony, bylo pozorováno poškození chrupavek nosných kloubů, dále bylo také po podání některých fluorochinolonů pozorováno reverzibilní poškození kloubů u dětí. Těhotné ženy proto moxifloxacin užívat nesmějí (viz bod 4.3).

Kojení

Nejsou dostupné žádné údaje o podání moxifloxacinu kojícím ženám. Preklinické údaje uvádějí, že moxifloxacin v malém množství přestupuje do mateřského mléka. Vzhledem k nedostatku údajů u lidí a vzhledem k tomu, že stejně jako u jiných flouroochinolonů bylo prokázáno, že moxifloxacin působí poškození chrupavky nosných kloubů u nedospělých zvířat, je kojení během užívání moxifloxacinu 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

Nežádoucí účinky založené na klinických studiích s moxifloxacinem v systémovém použití a odvozené z postmarketingového sledování.

Kromě nevolnosti 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 určit)

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Superinfekce vzniklá v důsledku bakteriální nebo mykotické rezistence např. orální nebo vaginální kandidóza				
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytémie Krevní eozinofilie Prodloužený protrombinový čas/ zvýšení indexu INR		Zvýšená hladina protrombinu/ snížení indexu INR Agranulocytóza	
Poruchy imunitního systému		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)		
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie	Hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy*		Anxieta Psychomotorický neklid/agitovanost	Emoční labilita Deprese (ve velmi vzácných případech potenciálně)	Depersonalizace Psychotické reakce (potenciálně kulminující v sebepoškození)	

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
			kulminující v sebepoškozující chování, jako například sebevražedné představy/myšlenky nebo pokusy o sebevraždu, viz bod 4.4) Halucinace	cí chování, jako například sebevražedné představy/myšlenky nebo pokusy o sebevraždu, viz bod 4.4)	
Poruchy nervového systému*	Bolesti hlavy Závratě	Parestezie/ dysestezie Poruchy chuti (včetně ageuzie ve velmi vzácných případech) Zmatenost a dezorientace Poruchy spánku (převážně insomnie) Tremor Vertigo Somnolence	Hypestezie Poruchy čichu (včetně anosmie) Abnormální snění Porucha koordinace (včetně poruchy držení těla zvláště kvůli závratím nebo vertigu) Záchvaty (včetně grand mal záchvatů) (viz bod 4.4) Porucha pozornosti Porucha řeči Annézie Periferní neuropatie a polyneuropatie	Hyperestezie	
Poruchy oka*		Zrakové poruchy včetně diplopie a rozmazaného vidění (zvláště při reakcích CNS) (viz bod 4.4)		Přechodná ztráta zraku (obzvláště během reakcí CNS, viz body 4.4 a 4.7)	
Poruchy ucha a labyrintu*			Tinitus Poškození sluchu včetně hluchoty (obvykle reverzibilní)		
Srdeční poruchy	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)	
Cévní poruchy		Vazodilatace	Hypertenze Hypotenze	Vaskulitida	

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe (včetně astmatických potíží)			
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Gastrointestinální a abdominální bolesti Průjem	Snížení chuti k jídlu a snížení příjmu potravy Konstipace Dyspepsie Flatulence Gastritida Zvýšení koncentrace amyláz	Dysfagie Stomatitida Antibiotiky vyvolaná kolitida (a to včetně pseudomembranózní kolitidy, ve velmi vzácných případech spojené s život ohrožujícími komplikacemi) (viz bod 4.4)		
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení aminotransferáz	Poškození jater (včetně zvýšení koncentrace LDH) Zvýšení koncentrace bilirubinu Zvýšení koncentrace gamma-glutamyltransferázy Zvýšení koncentrace krevní alkalické fosfatázy	Žloutenka Hepatitida (převážně cholestatická)	Fulminantní hepatitida potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater (včetně fatálních případů, viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus Vyrážka Kopřivka Suchá kůže		Bulózní kožní reakce jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (potenciálně život ohrožující, viz bod 4.4)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*		Artralgie Myalgie	Tendinitida (viz bod 4.4) Svalové křeče Svalové záškuby Svalová slabost	Ruptura šlach (viz bod 4.4) Artritida Svalová rigidita Exacerbace příznaků	

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
				myasthenie gravis (viz bod 4.4)	
Poruchy ledvin a močových cest		Dehydratace	Poškození ledvin (včetně zvýšení koncentrace dusíku močoviny v krvi (BUN) a kreatininu) Renální selhání (viz bod 4.4)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*		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 parestézií, deprese, únava, poruchy paměti, poruchy spánku a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu (viz bod 4.4).

Ve velmi vzácných případech byly po léčbě jinými fluorochinolonovými chemoterapeutiky pozorovány následující nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout i při léčbě moxifloxacinem: hypernatremie, hyperkalcemie, hemolytická anémie, rhabdomyolýza a fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4).

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 se 400 mg perorálně podávaného moxifloxacinu snižuje systémovou dostupnost léku o více než 80 %. Časné užití živočišného uhlí v době absorpce léku může zabránit nadměrnému zvýšení systémové expozice moxifloxacinu v případě předávkování po perorálním podání.

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 C8 methoxy 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) se pohybují 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 s dobrovolníky. Došlo k redukci počtu bakterií *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 pomalu, postupným procesem spojeným s mutací cílového místa v obou topoizomerázách typu II (v DNA gyráze a v topoizomeráze IV). Moxifloxacin je špatným substrátem aktivního efluxního mechanismu u grampozitivních organismů.

Byla pozorována zkřížená rezistence s ostatními fluorochinony. Nicméně jelikož moxifloxacin inhibuje jak topoizomerázu II (DNA gyrázu), tak topoizomerázu IV s ekvipotencí 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. 2012)

Organismus	Citlivost	Rezistence
<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. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm

Organismus	Citlivost	Rezistence
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Hraniční hodnoty druhově nespecifické*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Hraniční hodnoty druhově nespecifické byly určeny hlavně na základě farmakokinetických a farmakodynamických údajů a jsou nezávislé na MIC specifické pro druh. Jsou použitelné pro druhy, pro které nebyly stanoveny druhově specifické hraniční hodnoty, a nejsou určeny pro druhy, u kterých se ještě musí určit interpretační kritéria.		

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 na místech, kde je prevalence rezistence taková, že prospěšnost léčby je sporná, má být vyhledána pomoc experta.

Běžně citlivé druhy
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (citlivý na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus milleri</i> skupina (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> a <i>S. intermedius</i>)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)* <i>Streptococcus viridans</i> spp. (<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>Aerobní gramnegativní 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 se může vyskytnout získaná rezistence
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (methicilin rezistentní) ⁺
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*

V podstatě rezistentní mikroorganismy
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>
<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 je nejvyšších koncentrací 3,1 mg/l dosaženo za 30 minut až 4 hodiny po podání. Nejvyšší koncentrace a minimální 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

Moxifloxacin se velmi rychle distribuuje do extravaskulárního prostoru. Po podání dávky 400 mg je pozorovaná AUC 35 mg.h/l, distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{ss}) je asi 2 l/kg. Experimenty *in vitro* a *ex vivo* ukázaly vazbu na proteiny v 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 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
Etmoidální 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}
Ženský pohlavní trakt*	10,2 ⁴	mg/l	1,72 ⁴

* intravenózní podání jednorázové dávky 400 mg

¹ 10 hodin po podání

² volná koncentrace

³ od 3 do 36 hodin po dávce

⁴ na konci infuze

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

Eliminace

Moxifloxacin je eliminován z plazmy s průměrným terminálním poločasem přibližně 12 hodin. Průměrná zdánlivá celková tělesná clearance po dávce 400 mg se pohybuje v rozmezí 179–246 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 s 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 m²). Při zhoršení renální funkce se až 2,5× zvyšuje koncentrace metabolitu M2 (glukuronidu) (s clearance kreatininu od < 30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických studií dosud provedených u pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pughova 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 pozorován 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 testech *in vitro* 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 pozorovány 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 komplexním 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 inhibítozem rychlé komponenty opožděného návratu toku draslíkových iontů v srdci, a může tak způsobit prodloužení QT intervalu. Toxikologické studie provedené na psech léčených perorálními dávkami ≥ 90 mg/kg vedly k plazmatické koncentraci

≥ 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 ≥ 200 mg/l (což je více než 40násobek terapeutické koncentrace), byly pozorovány reverzibilní, ale ne fatální arytmie.

O chinolonech je známo, že působí poškození chrupavky velkých kloubů u nedospělých zvířat. Nejnižší perorální dávka moxifloxacinu způsobující toxicitu kloubů u juvenilních psů byla čtyřnásobkem maximální doporučené terapeutické dávky 400 mg (za předpokladu tělesné hmotnosti 50 kg) 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 léčby) neprokázaly žádné příznaky vedoucí k okulotoxicitě. U psů vysoké perorální dávky (≥ 60 mg/kg) vedly k plazmatické koncentraci ≥ 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 spojena 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 prenatalní 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:

Mannitol
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý
Mikrokrytalická celulóza 102
Sodná sůl karboxymethyl škrobu (Typ A)
Hyprolóza
Magnesium-stearát
Mastek

Potahová vrstva tablety:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC blistr, krabička.

Velikost balení: 5 × 400 mg

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CZ Pharma s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

15/924/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.7.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 6. 2019