

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Avelox 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje moxifloxacinum 400 mg ve formě moxifloxacinu hydrochloridum. Pomocné látky se známým účinkem: Potahovaná tableta obsahuje 68 mg monohydrátu laktózy (= 66,56 mg laktózy) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Tmavě červená potahovaná tableta oválného konvexního tvaru s fasetou, o rozměrech 17x 7 mm, označená „M400“ na jedné straně a „BAYER“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Avelox je indikován k léčbě níže uvedených bakteriálních infekcí u pacientů ve věku 18 let a starších, způsobenými bakteriemi citlivými na moxifloxacin (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

V následujících indikacích má být moxifloxacin použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány k léčbě těchto infekcí, není vhodné:

- akutní bakteriální sinusitida
- akutní exacerbace chronického obstrukčního plicního onemocnění, včetně bronchitidy

V následujících indikacích má být moxifloxacin použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány k léčbě těchto infekcí, není vhodné, nebo tato antibiotika nebyla účinná:

- komunitní pneumonie, kromě závažných případů,
- lehké až středně závažné zánětlivé onemocnění pánve (tj. infekce vnitřních ženských pohlavních orgánů, včetně salpingitidy a endometritidy), bez souvisejícího tuboovariálního nebo pánevního abscesu.

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

Přípravek Avelox může být také použit k dokončení léčby u pacientů, u kterých došlo ke zlepšení při počáteční léčbě intravenózně podávaným moxifloxacinem v těchto indikacích:

- komunitní pneumonie,

- komplikované infekce kůže a kožních struktur.

Přípravek Avelox se nemá používat k iniciální léčbě jakékoli infekce kůže a kožních struktur a závažných forem komunitní pneumonie.

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování (dospělí)

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

Poškození ledvin/jater

U pacientů s mírnou až závažnou renální poruchou 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 jaterním poškozením (viz bod 4.3).

Jiné speciální 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 Avelox je následující:

- Akutní exacerbace chronického obstrukčního plicního onemocnění, včetně 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 Avelox 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-ti 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 porušenou funkcí jater (Child-Pughova třída C) a u pacientů se zvýšenou hladinou transamináz > 5 násobek 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, by měl být zvážen na základě informací obsažených v bodě zvláštní upozornění a opatření pro použití.

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 prodloužoval QTc interval o 6 msec ± 26 msec, 1,4 % v porovnání s normálem.

Jelikož ženy v porovnání s muži mají sklon k delšímu QTc intervalu, mohou být citlivější na léky prodloužující QTc interval. Rovněž starší pacienti mohou být náchylnější k prodloužení QT intervalu, jestliže užívají léky prodloužující 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 přípravkem Avelox 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).

Vážné 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 by měli 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 pustulzy (AGEP), 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 nebo AGEP, 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.

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.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony, byly hlášeny případy sensorické 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 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 (AAD) a kolitidy (AAC), včetně pseudomembranózní kolitidy a průjmu, který vyvolává bakterie *Clostridium 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 průjmem jsou kontraindikovány léky inhibující peristaltiku.

Pacienti s myasthenia gravis

U pacientů s 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.

Aneurysma a disekce aorty

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.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

Starší pacienti s poruchou ledvin, kteří nejsou schopni dodržet adekvátní příjem tekutin, by měli 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 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

Jak se ukázalo, chinolony způsobují u pacientů vznik fotosenzitivních reakcí. Avšak ve studiích vykázal moxifloxacin pouze nižší riziko v indukci fotosenzitivity. Nicméně pacienti by měli 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. 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 Avelox doporučována.

Zánětlivé onemocnění pánevní oblasti může být způsobeno *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na fluorochinolony. Proto má být empiricky nasazený moxifloxacin v případě, že přítomnost rezistentní *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 závažných infekcí u popálenin, fasciitid a infekcí diabetické nohy s osteomyelitidou nebyla klinická účinnost intravenózně podávaného moxifloxacinu 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 (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).

Informace o pomocných látkách

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované 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. fenotiaziny, 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 diabetem 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 inzulín). 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 by se INR měl mnohem častěji monitorovat. Pokud je to nevyhnutelné, dávka perorálních antikoagulancií by se měla vhodně upravit.

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

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 známé 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, 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 by se mělo 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 v systémovém použití 400 mg (perorální a následná terapie) a odvozené z postmarketingového sledování, rozlišené dle frekvence:

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 díky bakteriální nebo mykotické rezistenci – např. orální nebo vaginální kandidóza				
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytémie Krevní eozinofilie Prodloužený protrombinový čas/zvýšené INR		Zvýšená hladina protrombinu/snížené INR Agranulocytóza Pancytopenie	
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)		

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Endokrinní poruchy				Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglykemické kóma	
Psychiatrické poruchy*		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)	
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 křečí) (viz bod 4.4) Porucha pozornosti Porucha řeči Amnezie Periferní neuropatie a polyneuropatie	Hyperestezie	
Poruchy oka*		Zrakové poruchy včetně diplopie a rozmazaného vidění (zvláště při reakcích CNS) (viz	Fotofobie	Přechodná ztráta zraku (obzvláště během reakcí CNS, viz body 4.4 a 4.7) Uveitída a akutní	

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
		bod 4.4)		bilaterální transiluminace duhovky (viz bod 4.4)	
Poruchy ucha a labyrintu*			Tinnitus 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	
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 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)		
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení transamináz	Poškození jater (včetně zvýšení LDH) Zvýšení bilirubinu Zvýšení gamma-glutamyl-transferázy Zvýšení krevní alkalické fosfatázy	Žloutenka Hepatitida (převážně cholestatická)	Fulminantní hepatitida potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater (včetně fatálních případů, viz bod 4.4)	

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
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)	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*		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
Poruchy ledvin a močových cest		Dehydratace	Poškození ledvin (včetně zvýšení 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 parestezií, deprese, únava, poruchy paměti, poruchy spánku a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu (viz bod 4.4).

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

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: fluorochinolonové chemoterapeutikum, ATC kód: J01MA14

Mechanismus účinku:

Moxifloxacin je *in vitro* účinný proti širokému spektru gram pozitivních i gram negativních 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-metoxi část přispívá k podpoře aktivity a nižší selekci rezistentních mutací gram-pozitivních 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 gram-pozitivních 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.

In vitro rezistence na moxifloxacin se vyvíjí pomalu, 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 gram-pozitivních organismů.

Zkřížená rezistence je pozorována s ostatními fluorochinony. Nicméně jelikož moxifloxacin inhibuje jak topoizomerázu II (DNA gyrázu), tak IV s ekvipotencí u některých gram-pozitivních bakterií, mohou být tyto bakterie rezistentní na ostatní chinolony, ale citlivé na moxifloxacin.

Hraniční hodnoty

EUCAST klinické MIC hraniční hodnoty pro moxifloxacin při diskové difúzi (1.1.2012):

Organismus	Citlivost	Rezistence
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

	≥ 24 mm	< 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
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Hraniční hodnoty druhově nevztažené*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Hraniční hodnoty druhově nevztažené byly určeny hlavně na základě farmakokinetických a farmakodynamických údajů a jsou nezávislé na MIC specifického 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

Četnost 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 by na místech, kde je četnost rezistence taková, že prospěšnost léčby je sporná, měla být vyhledána pomoc experta.

Běžně citlivé druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (citlivý na methicilin) *

Streptococcus agalactiae (skupina B)

Streptococcus milleri skupina (*S. anginosus*, *S. constellatus* a *S. intermedius*)*

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus pyogenes (skupina A)*

Streptococcus viridans skupina (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae *

Haemophilus parainfluenzae *

Legionella pneumophila

Moraxella (Branhamella) catarrhalis *

Anaerobní mikroorganismy

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Jiné mikroorganismy

Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae *

Chlamydia trachomatis *

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae *

Druhy, u kterých se může vyskytnout získaná rezistence:

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (methicilin rezistentní)⁺

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**#

*Klebsiella pneumoniae**#

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**+

*Proteus mirabilis**

Anaerobní mikroorganismy

*Bacteroides fragilis**

Peptostreptococcus spp.*

V podstatě rezistentní mikroorganismy

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Pseudomonas aeruginosa

* 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 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 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 (V_{ss}) je asi 2 l/kg. *In vitro* a *ex vivo* experimenty 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 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 jednotlivé dávky 400 mg

¹ 10 hodin po podání

² volná koncentrace

³ od 3 hodin 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 *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 400 mg dávce 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.

Snížená 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 x zvyšuje koncentrace metabolitu M2 (glukuronidu) (s clearance kreatininu od < 30 ml/min/1,73 m²).

Snížená 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.

Porušená 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 krevních destiček). 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 *in vivo* testech 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 *in vitro* a *in vivo* studií 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 50-ti násobek terapeutické dávky u lidí (> 300 mg/kg) vedoucí k plazmatické koncentraci ≥ 200 mg/l (což je více než 40-násobek terapeutické hladiny) byly pozorované 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 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 6ti měsíců) 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 plodnosti. 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 váha 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:

Mikrokrytalická celulóza

Monohydrát laktózy

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza

Makrogol 4000

Červený oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roků

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry PP/Al a PVC/PVDC/Al:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Blistr Al/Al:

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující bezbarvé průhledné nebo bílé neprůhledné PP/Al blistry nebo průhledné PVC/PVDC/Al blistry.

Potahované tablety jsou dostupné v balení o velikosti 5, 7 a 10 potahovaných tablet, nemocniční balení obsahují 25 (5x 5), 50 (5x 10), 70 (7x 10) potahovaných tablet nebo multibalení pro nemocnice obsahující 80 (5 balení po 16) nebo 100 (10 balení po 10) potahovaných tablet.

Krabička s Al/Al blistrem, dostupné je balení obsahující 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/017/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24.1.2001

Datum posledního prodloužení registrace: 13.2.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 4. 2020