

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Moloxin 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje moxifloxacínium-chlorid zodpovedajúci 400 mg moxifloxacínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Filmom obalené tablety sú tmavo ružové, obojstranne vypuklé tablety kapsulovitého tvaru s rozmermi: dĺžka 15,9 mm - 16,6 mm a hrúbka 5,8 mm - 7,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Moloxin 400 mg filmom obalené tablety sú indikované na liečbu nasledovných bakteriálnych infekcií spôsobených baktériami citlivými na moxifloxacín u pacientov vo veku 18 rokov a starších (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Pri nasledovných indikáciách sa má Moloxin použiť len vtedy, ak sa použitie iných antibakteriálnych látok, obvykle odporúčaných na liečbu týchto infekcií, považuje za nevhodné:

- Akútna bakteriálna sinusitída
- Akútna exacerbácia chronickej obštrukčnej choroby pľúc, vrátane bronchitídy

Pri nasledovných indikáciách sa má Moloxin použiť len vtedy, ak sa použitie iných antibakteriálnych látok, obvykle odporúčaných na začiatočnú liečbu týchto infekcií, považuje za nevhodné, alebo ak táto liečba zlyhala:

- Pneumónia získaná v komunite, okrem závažných prípadov
- Mierne až stredne závažné zápalové ochorenie panvy (t.j. infekcie horného ženského genitálneho traktu vrátane salpingitídy a endometritídy) bez pridruženého tuboovariálneho alebo pelvického abscesu.

Moloxin 400 mg filmom obalené tablety sa neodporúčajú na použitie v monoterapii mierneho až stredne závažného zápalového ochorenia panvy, ale má sa podávať v kombinácii s ďalším vhodným antibiotikom (napr. cefalosporínom) vzhľadom na narastajúcu rezistenciu *Neisseria gonorrhoeae* voči moxifloxacínu, pokiaľ nemožno vylúčiť *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnú voči moxifloxacínu (pozri časti 4.4 a 5.1).

Moloxin 400 mg filmom obalené tablety sa môžu používať aj na ukončenie liečebného cyklu pacientov, u ktorých sa dokázalo zlepšenie počas začiatkovej liečby intravenóznym moxifloxacinom v nasledovných indikáciách:

- Komunitne získaná pneumónia
- Komplikované infekcie kože a kožných štruktúr

Moloxin 400 mg filmom obalené tablety sa nesmú používať na začiatkovú liečbu žiadneho druhu infekcií kože a kožných štruktúr alebo na závažnú komunitne získanú pneumóniu.

Je potrebné zohľadniť oficiálne odporúčania týkajúce sa náležitého použitia antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 400 mg filmom obalená tableta raz denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek/pečene

U pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s chronickou dialýzou, t.j. hemodialýzou a kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (pozri časť 5.2) sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii dostatočné údaje (pozri časť 4.3).

Starší pacienti a iné osobitné skupiny populácie

U starších pacientov a u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

U detí a dospelých (<18 rokov) je moxifloxacin kontraindikovaný. Účinnosť a bezpečnosť moxifloxacinu nebola u detí a dospelých stanovená (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Filmom obalená tableta sa má prehltnúť celá s dostatočným množstvom tekutiny a môže sa užívať nezávisle od jedla.

Dĺžka podávania

Moloxin 400 mg filmom obalené tablety sa majú používať podľa nasledovných dĺžok liečby:

- | | |
|---|----------|
| - Akútna exacerbácia chronickej obštrukčnej choroby pľúc, vrátane bronchitídy | 5–10 dní |
| - Komunitne získaná pneumónia | 10 dní |
| - Akútna bakteriálna sinusitída | 7 dní |
| - Mierne až stredne závažné zápalové ochorenie panvy | 14 dní |

Moxifloxacin 400 mg filmom obalené tablety sa hodnotili v klinických skúšaníach v dĺžke trvania liečby do 14 dní.

Sekvenčná liečba (intravenózna nasledovaná perorálnou)

V klinických štúdiách so sekvenčnou liečbou prešla väčšina pacientov z intravenózneho na perorálnu liečbu do 4 dní (komunitne získaná pneumónia) alebo 6 dní (komplikované infekcie kože a kožných štruktúr). Celková odporúčaná dĺžka intravenózneho a perorálneho liečby je 7-14 dní pre komunitne získanú pneumóniu a 7-21 dní u komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr.

Odporúčaná dávka (400 mg raz denne) a dĺžka liečby pre danú indikáciu sa nesmie prekročiť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na moxifloxacín, iné chinolóny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).
- Pacienti mladší ako 18 rokov.
- Pacienti s anamnézou ochorenia/poškodenia šliach v súvislosti s liečbou chinolónmi.

V predklinických skúšaníach a u ľudí sa po vystavení účinku moxifloxacínu pozorovali elektrofyziologické zmeny srdca vo forme predĺženia QT. Z hľadiska bezpečnosti lieku je preto moxifloxacín kontraindikovaný u pacientov s:

- Vrodeným alebo dokumentovaným získaným predĺžením QT
- Poruchami elektrolytov, predovšetkým s neupravenou hypokalémiou
- Klinicky významnou bradykardiou
- Klinicky významným srdcovým zlyhávaním so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory
- Predchádzajúcimi symptomatickými arytmiami v anamnéze

Moxifloxacín sa nesmie používať súbežne s ďalšími liekmi, ktoré predlžujú QT interval (pozri tiež časť 4.5).

Z dôvodu obmedzených klinických údajov je moxifloxacín kontraindikovaný aj u pacientov s poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) a u pacientov so zvýšenou hladinou transamináz >5-násobne nad hornú hranicu normálnych hodnôt.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov, u ktorých sa v minulosti pri používaní liekov obsahujúcich chinolón alebo fluórchinolón vyskytli závažné nežiaduce reakcie, je potrebné vyhnúť sa používaniu moxifloxacínu (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa má liečba moxifloxacínom začať len vtedy, ak nie sú dostupné alternatívne možnosti liečby a po dôkladnom posúdení prínosu/rizika (pozri tiež časť 4.3).

Prínos liečby moxifloxacínom najmä pri infekciách s nízkym stupňom závažnosti sa má zväziť vzhľadom na informácie, ktoré sú obsiahnuté v časti Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

Predĺženie QTc intervalu a možné klinické stavy súvisiace s predĺžením QTc

Dokázalo sa, že moxifloxacín u niektorých pacientov predlžuje QTc interval na elektrokardiograme. V analýze EKG získanej v programe klinického skúšania moxifloxacín predlžoval QTc o 6 msec \pm 26 msec, 1,4 % v porovnaní s normálom. Keďže ženy sú v porovnaní s mužmi náchylné na dlhší interval QTc pred začiatkom liečby, môžu byť citlivejšie na liečbu predlžujúcu QTc. Starší pacienti môžu byť tiež citlivejší na vplyvy na interval QT súvisiace s liekmi.

Lieky, ktoré môžu znižovať hladiny draslíka, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú moxifloxacín (pozri tiež časti 4.3 a 4.5).

Moxifloxacín sa má použiť s opatnosťou u pacientov s existujúcimi proarytmogénnymi stavmi (najmä u žien a starších pacientov), ako je akútna ischémia myokardu alebo predĺženie QT, pretože to môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií (vrátane *torsade de pointes*) a zastaveniu srdca (pozri tiež časť 4.3). Rozsah predĺženia QT sa môže zvyšovať so zvyšujúcimi sa koncentráciami lieku. Preto sa odporúčaná dávka nesmie prekročiť.

Ak sa počas liečby moxifloxacínom objavia prejavy srdcovej arytmie, liečba sa má ukončiť a má sa vykonať EKG.

Precitlivosť/alergické reakcie

Pri fluórchinolónoch, vrátane moxifloxacínu, bola hlásená precitlivosť a alergické reakcie po prvom podaní. Anafylaktické reakcie môžu progredovať do život ohrozujúceho šoku už po prvom podaní. V prípadoch klinických manifestácií závažných hypersenzitívnych reakcií sa moxifloxacín musí vysadiť a začať vhodná liečba (napr. liečba šoku).

Závažné ochorenie pečene

Po moxifloxacíne sa hlásili prípady fulminantnej hepatitídy vedúce k zlyhaniu pečene (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.8). Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali svojho lekára pred pokračovaním v liečbe, ak sa vyvinú prejavy a príznaky fulminantného ochorenia pečene, ako je náhly vývoj asténie spojený so žltackou, tmavým močom, sklonom ku krvácaniu alebo pečenná encefalopatia.

V prípadoch, keď sa objavia známky dysfunkcie pečene, sa majú vykonať funkčné pečenné testy/laboratórne vyšetrenia.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Počas liečby moxifloxacínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN, známej aj ako Lyellov syndróm), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní tohto lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť starostlivo sledovaní. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce možnosť týchto reakcií, je potrebné ihneď ukončiť liečbu moxifloxacínom a zvážiť alternatívnu liečbu. Ak sa u pacienta pri užívaní moxifloxacínu vyskytne závažná reakcia, ako je SJS, TEN alebo AGEP, liečba moxifloxacínom sa u neho nesmie nikdy znovu začať.

Pacienti s predispozíciou na záchvaty

Chinolóny sú známe tým, že spúšťajú záchvaty kŕčov. S opatnosťou sa musia použiť u pacientov s poruchami CNS alebo u tých, u ktorých sú prítomné iné rizikové faktory, ktoré môžu viesť k predispozícii na záchvaty kŕčov alebo znižujú prah pre vznik záchvatov. V prípade záchvatov kŕčov sa má liečba moxifloxacínom ukončiť a majú sa nasadiť vhodné opatrenia.

Dlhotrvalé, invalidizujúce a potenciálne ireverzibilné závažné nežiaduce liekové reakcie

U pacientov liečených chinolónmi a fluórchinolónmi, boli nezávisle od ich veku a už existujúcich rizikových faktorov hlásené veľmi zriedkavé prípady dlhotrvajúcich (pokračujúcich mesiace alebo roky), invalidizujúcich a potenciálne ireverzibilných závažných nežiaducich liekových reakcií postihujúcich rôzne, niekedy viaceré telesné systémy (muskuloskeletálny, nervový, psychický a zmyslový). Pri prvých prejavoch alebo príznakoch akejkoľvek závažnej nežiaducej reakcie sa má používanie moxifloxacínu ihneď ukončiť a pacientom sa má odporučiť, aby kontaktovali svojho predpisujúceho lekára.

Periférna neuropatia

U pacientov liečených chinolónmi a fluórchinolónmi boli hlásené prípady senzorickej alebo senzomotorickej polyneuropatie vedúce k parestézii, hypestézii, dyzestézii alebo slabosti.. Pacientom, ktorí sa liečia moxifloxacínom, sa má odporučiť, aby pred pokračovaním v liečbe informovali svojho

lekára, ak sa u nich vyskytnú príznaky neuropatie, napríklad bolesť, pálenie, brnenie, necitlivosť alebo slabosť, aby sa zabránilo rozvinutiu potenciálne ireverzibilného stavu (pozri časť 4.8).

Psychiatrické reakcie

Psychiatrické reakcie sa môžu vyvinúť dokonca už po prvom podaní chinolónov vrátane moxifloxacínu. Vo veľmi zriedkavých prípadoch progredovala depresia alebo psychotické reakcie do suicidálnych myšlienok a sebaopoškodzujúceho správania, ako sú samovražedné pokusy (pozri časť 4.8). V prípade, že sa u pacienta vyvinú tieto reakcie, moxifloxacín sa má vysadiť a majú sa nasadiť vhodné opatrenia. Ak sa moxifloxacín používa u psychotických pacientov alebo u pacientov s psychiatrickým ochorením v anamnéze, odporúča sa opatrnosť.

Hnačka spojená s antibiotikami vrátane kolitídy

Hnačka spojená s antibiotikami (AAD) a kolitída spojená s antibiotikami (AAC) vrátane pseudomembranóznej kolitídy a hnačky spojenej s *Clostridium difficile* sa hlásili v súvislosti s používaním širokospektrálnych antibiotík vrátane moxifloxacínu a v závažnosti môžu siahť od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. U pacientov, u ktorých sa rozvinie závažná forma hnačky počas alebo po použití moxifloxacínu, je preto dôležité o tejto diagnóze uvažovať. Ak sa predpokladá AAD alebo AAC alebo ak sú potvrdené, prebiehajúca liečba antibakteriálnymi liečivami vrátane moxifloxacínu sa musí ukončiť a okamžite sa musia podniknúť adekvátne terapeutické opatrenia. Okrem toho sa na zmenšenie rizika prenosu musia podniknúť náležité opatrenia na kontrolu infekcie. U pacientov s rozvinutou závažnou formou hnačky sú lieky, ktoré inhibujú peristaltiku, kontraindikované.

Pacienti s myasténiou gravis

Moxifloxacín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s myasténiou gravis, pretože môže dôjsť k exacerbácii príznakov.

Tendinitída a ruptúra šľachy

Tendinitída a ruptúra šľachy (najmä, ale nie výlučne Achillovej šľachy), niekedy bilaterálne, sa môžu vyskytnúť už v priebehu 48 hodín po začatí liečby chinolónmi a fluórchinolónmi a ich výskyt bol hlásený až po dobu viac ako niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. Riziko tendinitídy a ruptúry šľachy je zvýšené u starších pacientov, u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u pacientov s transplantovanými orgánmi a u pacientov súbežne liečených kortikosteroidmi. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu kortikosteroidov.

Pri prvom prejave tendinitídy (napr. bolestivý opuch, zápal) sa má liečba moxifloxacínom ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba. Postihnutá (postihnuté) končatina (končatiny) sa má (majú) príslušne liečiť (napr. imobilizáciou). Pri výskyte prejavov tendinopatie sa kortikosteroidy nemajú používať.

Aneurizma a disekcia aorty a regurgitácia/nedomykavosť srdcovej chlopne

V epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko aneurizmy aorty a disekcie aorty predovšetkým u starších pacientov, a regurgitácie aortálnej a mitrálnej chlopne po podaní fluórchinolónov. U pacientov používajúcich fluórchinolóny boli hlásené prípady aneurizmy a disekcie aorty, niekedy komplikované ruptúrou (vrátane smrteľných prípadov), a prípady regurgitácie/nedomykavosti niektorej zo srdcových chlopní (pozri časť 4.8).

Fluórchinolóny sa preto majú používať len po starostlivom zhodnotení prínosu a rizika a po zvážení iných terapeutických možností u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou aneurizmy alebo kongenitálnym ochorením srdcovej chlopne alebo u pacientov, ktorým bola diagnostikovaná už existujúca aneurizma a/alebo disekcia aorty alebo ochorenie srdcovej chlopne alebo v prítomnosti iných rizikových faktorov alebo ochorení, ktoré sú predispozíciou k vzniku

- aneurizmy aorty a disekcie aorty ako aj regurgitácie/nedomykavosti srdcovej chlopne (napr. ochorenia spojivového tkaniva, ako je Marfanov syndróm alebo Ehlersov-Danlosov syndróm, Turnerov syndróm, Behcetova choroba, hypertenzia, reumatoidná artritída) alebo aj
- aneurizmy aorty a disekcie aorty (napr. vaskulárne ochorenia, ako je Takayasuova arteritída alebo obrovskobunková arteritída, prípadne známa ateroskleróza alebo Sjögrenov syndróm) alebo aj

- regurgitácie/nedomykavosti srdcovej chlopne (napr. infekčná endokarditída).

Riziko aneurizmy aorty a disekcie aorty a jej ruptúry môže byť zvýšené aj u pacientov súbežne liečených systémovými kortikosteroidmi.

Pacienti majú byť upozornení, aby sa v prípade náhlej bolesti brucha, bolesti hrudníka alebo chrbta okamžite obrátili na lekársku pohotovosť.

Pacientov je potrebné informovať o tom, aby v prípade akútneho dyspnoe, novovzniknutých srdcových palpitácií alebo vzniku brušného edému alebo edému dolných končatín ihneď vyhľadali lekársku pomoc.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Starší pacienti s poruchou funkcie obličiek majú používať moxifloxacín s opatrnosťou, ak nie sú schopní dodržať adekvátny príjem tekutín, keďže dehydratácia môže zvýšiť riziko zlyhania obličiek.

Poruchy videnia

V prípade poškodenia zraku alebo iných vplyvov na oči je potrebné okamžite vyhľadať očnému lekárovi (pozri časti 4.7 a 4.8).

Dysglykémia

Tak ako pri všetkých chinolónoch, boli hlásené poruchy hladiny glukózy v krvi, ako je hypoglykémia aj hyperglykémia (pozri časť 4.8), predovšetkým u diabetických pacientov, ktorí sú súbežne liečení perorálnymi antidiabetikami (napr. glibenklamidom) alebo inzulínom. Boli hlásené prípady hypoglykemickéj kómy. U pacientov s diabetom sa odporúča dôkladné sledovanie hladiny glukózy v krvi.

Prevenia fotosenzitívnych reakcií

Ukázalo sa, že chinolóny zapríčiňujú fotosenzitívne reakcie u pacientov. Avšak štúdie potvrdili, že u moxifloxacínu je nižšie riziko vyvolania fotosenzitivity. Pacientov aj napriek tomu treba upozorniť, aby sa vyhýbali expozícii UV žiareniu alebo intenzívnemu a/alebo silnému slnečnému žiareniu počas liečby moxifloxacínom.

Pacienti s nedostatkom glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy

Pacienti s rodinnou anamnézou alebo s momentálnym nedostatkom glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy sú počas liečby chinolónmi náchylní na hemolytické reakcie. U týchto pacientov sa má preto moxifloxacín používať s opatrnosťou.

Pacienti so zápalovým ochorením panvy

U pacientov s komplikovaným zápalovým ochorením panvy (napr. spojeným s tuboovariálnym alebo pelvickým abscesom), u ktorých sa intravenózna liečba považuje za nevyhnutú, sa liečba Moloxinom 400 mg filmom obalenými tabletami neodporúča.

Zápalové ochorenie panvy môže byť spôsobené *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnou voči fluórchinolónom. V takýchto prípadoch sa má preto empiricky podať moxifloxacín súbežne s ďalším vhodným antibiotikom (napr. cefalosporínom), pokiaľ nemožno vylúčiť *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnú voči moxifloxacínu. Ak sa po 3 dňoch liečby nedosiahne klinické zlepšenie, liečba sa má prehodnotiť.

Pacienti s komplikovanými špecifickými infekciami kože a kožných štruktúr

Klinická účinnosť intravenózneho moxifloxacínu v liečbe závažných infekcií popálenín, fasciitídy a infekcií diabetickej nohy s osteomyelitídou sa nestanovila.

Interferencia s biologickými testami

Liečba moxifloxacínom môže interferovať s testami na kultúrach *Mycobacterium* spp. tým, že potláča rast mykobaktérií, čo spôsobuje falošne negatívne výsledky vo vzorkách odobratých pacientom

súbežne užívajúcich moxifloxacín.

Pacienti s infekciami MRSA

Moxifloxacín sa neodporúča na liečbu infekcií MRSA. V prípade predpokladanej alebo potvrdenej infekcie spôsobenej MRSA, sa má začať liečba vhodnou antibakteriálnou látkou (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Z dôvodu nežiaducich účinkov na chrupku juvenilných zvierat (pozri časť 5.3) je použitie moxifloxacínu u detí a dospievajúcich < 18 rokov kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pomocné látky

Moloxin 400 mg filmom obalené tablety obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s liekmi

Pri moxifloxacíne a iných liekoch, ktoré môžu predlžovať QTc interval, nemožno vylúčiť aditívny účinok na predĺženie QT intervalu. Toto môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií vrátane *torsade de pointes*. Preto je súbežné podávanie moxifloxacínu s ktorýmkoľvek z nasledovných liekov kontraindikované (pozri tiež časť 4.3):

- antiarytmiká IA triedy (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká III triedy (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- antipsychotiká (napr. fenotiazíny, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid),
- tricyklické antidepresíva,
- niektoré antimikrobiálne liečivá (sachinavir, sparfloxacín, erytromycín i.v., pentamidín, antimalariká predovšetkým halofantrín),
- niektoré antihistaminiká (terfenadín, astemizol, mizolastín),
- iné (cisaprid, vinkamín i.v., bepridil, difemanil).

Moxifloxacín sa má s opatnosťou používať u pacientov, ktorí užívajú lieky, ktoré môžu znížiť hladiny draslíka (napr. slučkové a tiazidové diuretiká, laxatíva a enémy [vysoké dávky], kortikosteroidy, amfotericín B) alebo s liekmi, ktoré sa spájajú s klinicky významnou bradykardiou.

Medzi podaním liečiv, ktoré obsahujú dvojmocné alebo trojmocné kationy (napr. antacidá obsahujúce horčík alebo hliník, tablety didanozínu, sukralfát a lieky obsahujúce železo alebo zinok) a podaním moxifloxacínu sa má dodržať interval približne 6 hodín.

Súbežné podávanie aktívneho uhlia s perorálnou dávkou 400 mg moxifloxacínu viedlo k výraznému zníženiu absorpcie liečiva a znižovalo systémovú dostupnosť liečiva o viac ako 80 %. Preto sa súbežné podávanie týchto liekov neodporúča (okrem prípadov predávkovania, pozri tiež časť 4.9).

Po opakovanom podávaní zdravým dobrovoľníkom moxifloxacín zvyšoval C_{max} digoxínu približne o 30 % bez účinku na AUC alebo najnižšej hladiny. Pri použití s digoxínom sa nevyžadujú žiadne opatrenia.

V skúšaníach vykonaných u dobrovoľníkov - diabetikov súbežné podávanie perorálneho moxifloxacínu s glibenklamidom vyústilo do približne 21 % zníženia maximálnych koncentrácií glibenklamidu v plazme. Kombinácia glibenklamidu a moxifloxacínu môže teoreticky viesť k miernej a prechodnej hyperglykémii. Pozorované farmakokinetické zmeny glibenklamidu však nevyústili do zmien farmakodynamických parametrov (glukóza v krvi, inzulín). Klinicky významné interakcie medzi moxifloxacínom a glibenklamidom sa teda nepozorovali (pozri časť 4.4).

Zmeny INR

Vo veľkom počte prípadov sa hlásila zvýšená aktivita perorálnych antikoagulancií u pacientov užívajúcich antibakteriálne liečivá, najmä fluórchinolóny, makrolidy, tetracyklíny, kotrimoxazol a niektoré cefalosporíny. Infekčné a zápalové stavy, vek a celkový stav pacienta sa javia ako rizikové faktory. Za takýchto podmienok je zložitá zhodnotiť, či infekcia alebo liečba zapríčiňujú poruchu INR (International Normalised Ratio). Bezpečnostným opatrením môže byť častejšie sledovanie INR. Ak je to potrebné, má sa dávka perorálneho antikoagulancia vhodne upraviť.

Klinické skúšania nepreukázali žiadne interakcie po súbežnom podávaní moxifloxacínu s: ranitidínom, probenecidom, perorálnymi kontraceptívami, doplnkami vápnika, parenterálne podaným morfinom, teofylínom, cyklosporínom alebo itrakonazolom.

In vitro štúdie s ľudskými enzýmami cytochrómu P450 podporovali tieto zistenia. Vzhľadom na tieto výsledky metabolická interakcia prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450 nie je pravdepodobná.

Interakcia so stravou

Moxifloxacín nemá klinicky významné interakcie so stravou vrátane mliečnych výrobkov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť moxifloxacínu sa v gravidite u ľudí nezhodnotila. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Z dôvodu rizika poškodenia chrupavky nosných kĺbov vyvíjajúcich sa experimentálnych zvierat po fluórchinolónoch a reverzibilnom poškodení kĺbov popísanom u detí, ktoré dostávali niektoré fluórchinolóny sa moxifloxacín nesmie používať u gravidných žien (pozri časť 4.3).

Dojčenie

K dispozícii nie sú údaje o dojčení alebo dojčiacich ženách. Predklinické údaje ukazujú, že malé množstvá moxifloxacínu prechádzajú do materského mlieka. V dôsledku nedostatku údajov u ľudí a rizika poškodenia chrupavky nosných kĺbov vyvíjajúcich sa experimentálnych zvierat po fluórchinolónoch je dojčenie počas liečby moxifloxacínom kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali zhoršenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinku moxifloxacínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Fluórchinolóny vrátane moxifloxacínu však môžu narušiť schopnosť pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje v dôsledku reakcií CNS (napr. závrat, akútna prechodná strata videnia, pozri časť 4.8) alebo akútnej krátkodobej straty vedomia (synkopa, pozri časť 4.8). Pacientom sa má odporučiť, aby pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov zistili, ako reagujú na moxifloxacín.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie vychádzajúce zo všetkých klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh s moxifloxacínom 400 mg (perorálna a sekvenčná liečba) zoradené podľa frekvencie sú uvedené nižšie:

Okrem nauzey a hnačky sa všetky nežiaduce reakcie pozorovali vo frekvenciách menej ako 3 %.

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Frekvencie sú definované ako:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$),
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
- Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

| | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|-------------------------------------|---|--|--|---|---------|
| Infekcie a nákazy | Superinfekcie v dôsledku rezistentných baktérií alebo húb, napr. orálna a vaginálna kandidóza | | | | |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | Anémia, leukopénia (leukopénie), neutropénia, trombocytopénia, trombocytémia, krvná eozinofília, predĺžený protrombínový čas/zvýšené INR | | Zvýšená hladina protrombínu/znížené INR, agranulocytóza, pancytopenia | |
| Poruchy imunitného systému | | Alergická reakcia (pozri časť 4.4) | Anafylaxia vrátane veľmi zriedkavého život ohrozujúceho šoku (pozri časť 4.4), alergický edém/angioedém (vrátane laryngálneho edému, potenciálne život ohrozujúceho, pozri časť 4.4) | | |
| Poruchy endokrinného systému | | | | Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | Hyperlipidémia | Hyperglykémia, hyperurikémia | Hypoglykémia, hypoglykemická kóma (pozri časť 4.4) | |
| Psychické poruchy* | | Anxiózne reakcie, psychomotorická hyperaktívita/agitácia | Emocionálna labilita, depresia (vo veľmi zriedkavých prípadoch potenciálne | Depersonalizácia, psychotické reakcie (potenciálne kulminujúce do sebapoškodzujúce- | |

| | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|-------------------------------------|--|---|--|--|---------|
| | | | kulminujúca do sebaпоškodzujúceho správania, ako sú samovražedné predstavy/ myšlienky alebo pokusy o samovraždu, pozri časť 4.4), halucinácie, delírium | ho správania, ako sú samovražedné predstavy/ myšlienky alebo pokusy o samovraždu, pozri časť 4.4) | |
| Poruchy nervového systému* | Bolesť hlavy, závrat | Parestézia a dyzestézia, poruchy chuti (vrátane ageúzie vo veľmi zriedkavých prípadoch), zmätenosť a dezorientácia, poruchy spánku (hlavne insomnia), tremor, vertigo, ospalivosť | Hypoestézia, poruchy čuchu (vrátane anosmie), abnormálne sny, poruchy koordinácie (vrátane porúch chôdze, najmä v dôsledku závratu alebo vertiga), záchvaty vrátane záchvatov grand mal (pozri časť 4.4), narušená pozornosť, poruchy reči, amnézia, periférna neuropatia a polyneuropatia | Hyperestézia | |
| Poruchy oka* | | Poruchy zraku vrátane diplopie a rozmazaného videnia (najmä v dôsledku reakcií CNS, pozri časť 4.4) | Fotofóbia | Prechodná strata videnia (najmä v prípade reakcií CNS, pozri časti 4.4 a 4.7) Uveitída a bilaterálna akútna priesvitnosť dúhovky (pozri časť 4.4) | |
| Poruchy ucha a labyrintu* | | | Tinnitus, porucha sluchu vrátane hluchoty (zvyčajne reverzibilná) | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | Predĺženie QT u pacientov s hypokaliémio u (pozri časti 4.3 a 4.4) | Predĺženie QT (pozri časť 4.4), palpitácie, tachykardia, fibrilácia predsiení, angina pectoris | Ventrikulárne tachyarytmie, synkopa (t.j. akútna a krátkodobá strata vedomia) | Nešpecifikované arytmie, torsade de pointes (pozri časť 4.4), zástava srdca (pozri časť 4.4) | |
| Poruchy ciev** | | Vazodilatácia | Hypertenzia, hypotenzia | Vaskulitída | |
| Poruchy | | Dyspnoe (vrátane | | | |

| | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|---|---|--|--|--|---|
| dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | astmatických stavov) | | | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Nauzea, vracanie, gastrointestinálne bolesti a bolesti brucha, hnačka | Znížená chuť do jedla a znížený príjem jedla, zápcha, dyspepsia, nadúvanie, gastritída, zvýšená amyláza | Dysfágia, stomatitída, kolitída súvisiaca s antibiotikami (vrátane pseudomembránovej kolitídy, vo veľmi zriedkavých prípadoch spojená so život ohrozujúcimi komplikáciami, pozri časť 4.4) | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Zvýšenie transamináz | Porucha funkcie pečene (vrátane zvýšenia hladiny LDH), zvýšený bilirubín, zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi | Žltáčka, hepatitída, (prevažne cholestatická) | Fulminantná hepatitída potenciálne vedúca k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene (vrátane fatálnych prípadov, pozri časť 4.4) | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | Pruritus, vyrážka, žihľavka, suchá koža | | Bulózne kožné reakcie ako Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (potenciálne život ohrozujúca, pozri časť 4.4) | Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva* | | Artralgia, myalgia | Tendinitída (pozri časť 4.4), svalové kŕče, svalové zášklby, svalová slabosť | Ruptúra šľachy (pozri časť 4.4), artritída, rigidita svalov, exacerbácia príznakov myasténie gravis (pozri časť 4.4) | Rabdomyolýza |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | Dehydratácia | Porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšenia hladiny dusíka močoviny a kreatinínu v krvi), zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4) | | |
| Celkové poruchy a | | Pocit nepohody (prevažne asténia | Edém | | |

| | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|---------------------------|-------|---|-----------|-----------------|---------|
| reakcie v mieste podania* | | alebo slabosť), bolestivé stavy (vrátane bolesti chrbta, hrude, panvy a končatín), potenie | | | |

* V súvislosti s používaním chinolónov a fluórchinolónov boli hlásené, v niektorých prípadoch bez ohľadu na existujúce rizikové faktory, veľmi zriedkavé prípady dlhotrvajúcich (až mesiace alebo roky), invalidizujúcich a potenciálne ireverzibilných závažných nežiaducich liekových reakcií postihujúcich rôzne, niekedy viaceré triedy orgánových systémov a zmysly (vrátane reakcií ako je tendinitída, ruptúra šľachy, artralgia, bolesť končatín, porucha chôdze, neuropatie spojené s parestéziou, depresia, únava, porucha pamäti, poruchy spánku a porucha sluchu, zraku, chuti a čuchu) (pozri časť 4.4).

** U pacientov používajúcich fluórchinolóny boli hlásené prípady aneuryzmy a disekcie aorty, niekedy komplikované ruptúrou (vrátane smrteľných prípadov), a prípady regurgitácie/nedomykavosti niektorej zo srdcových chlopní (pozri časť 4.4).

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po liečbe inými fluórchinolónmi hlásili nasledovné nežiaduce účinky, ktoré sa môžu pravdepodobne vyskytnúť aj počas liečby moxifloxacinom: zvýšený intrakraniálny tlak (vrátane pseudotumoru cerebri), hypernatriémia, hyperkalciémia, hemolytická anémia, reakcie fotosenzitivity (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Po náhodnom predávkovaní sa neodporúčajú žiadne špeciálne opatrenia. V prípade predávkovania sa má začať so symptomatickou liečbou. Z dôvodu možného predĺženia intervalu QT sa má sledovať EKG. Súbežné podanie aktívneho uhlia s perorálnou dávkou 400 mg moxifloxacinu zníži systémovú dostupnosť liečiva o viac ako 80 %. V prípade perorálneho predávkovania môže byť na zabránenie nadmerne vysokej systémovej expozícii moxifloxacinu prospešné skoré použitie aktívneho uhlia počas absorpcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, fluórchinolóny, ATC kód: J01MA14

Mechanizmus účinku

Moxifloxacin má *in vitro* aktivitu proti širokému spektru grampozitívnych aj gramnegatívnych patogénov.

Baktericídna aktivita moxifloxacinu vychádza z inhibície oboch topoizomeráz typu II (DNA gyrázy a topoizomerázy IV), ktoré sú potrebné na replikáciu, transkripciu a reparáciu bakteriálnej DNA. Zdá sa, že zložka C8-metoxi prispieva k zvýšenej aktivite a nižšej selekcii rezistentných mutantov grampozitívnych baktérií v porovnaní s C8-H zložkou. Prítomnosť objemného bicykloamínového substituenta v polohe C-7 zamedzuje aktívny eflux spojený s *norA* alebo *pmrA* génmi pozorovanými u určitých grampozitívnych baktérií.

Farmakodynamické výskumy ukázali, že moxifloxacín vykazuje koncentráciou podmienený smrtiaci pomer. Zistilo sa, že minimálne bakteriálne koncentrácie (MBC) sú v rozsahu minimálnych inhibičných koncentrácií (MIC).

Vplyv na intestinálnu flóru u ľudí

Po perorálnom podaní moxifloxacínu sa u dobrovoľníkov pozorovali nasledovné zmeny črevnej flóry: došlo k redukcii *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. a *Klebsiella* spp. rovnako aj anaeróbov *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. a *Peptostreptococcus* spp. Nárast sa pozoroval pre *Bacteroides fragilis*. Tieto zmeny sa vrátili do normálu počas dvoch týždňov.

Mechanizmus rezistencie

Mechanizmy rezistencie, ktoré inaktivujú penicilíny, cefalosporíny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny neinterferujú s antibakteriálnou aktivitou moxifloxacínu. Iné mechanizmy rezistencie, ako sú permeačné bariéry (bežné u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxné mechanizmy môžu tiež ovplyvniť citlivosť na moxifloxacín.

In vitro sa získava rezistencia voči moxifloxacínu prostredníctvom postupného procesu mutácií cieľového miesta na oboch topoizomerázach typu II, DNA gyráze a topoizomeráze IV. Moxifloxacín je nepatrný substrát pre mechanizmy aktívneho efluxu grampozitívnych mikroorganizmov.

S inými fluórchinolónmi sa pozorovala skrížená rezistencia. U niektorých grampozitívnych baktérií však moxifloxacín inhibuje topoizomerázu II aj IV s podobnou aktivitou, takéto baktérie môžu byť rezistentné voči iným chinolónom, no citlivé na moxifloxacín.

Hraničné hodnoty

EUCAST klinické hraničné hodnoty MIC a hraničné hodnoty diskovej difúzie pre moxifloxacín (01.01.2014):

| Mikroorganizmus | Citlivý | Rezistentný |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <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 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm | > 1 mg/l < 17 mm |
| Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov* | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |

*Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov sa stanovili predovšetkým na základe farmakokinetických/farmakodynamických údajov a sú nezávislé od distribúcie MIC špecifických druhov. Používajú sa iba pre druhy, pre ktoré sa nestanovili hraničné hodnoty pre špecifické druhy a nie sú použiteľné pre druhy, kde je ešte potrebné stanoviť kritériá interpretácie.

Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov geograficky líšiť a s časom meniť a osobitne pri liečbe závažných infekcií je potrebné poznať lokálne informácie o rezistencii. Ak lokálna prevalencia rezistencie je taká, že je otázna účinnosť liečiva minimálne u niektorých typov infekcií, je potrebné poradiť sa s odborníkom.

| |
|--|
| Bežne citlivé druhy |
| <u>Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (citlivý na meticilín) <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>Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> * |
| <u>Anaeróbnne mikroorganizmy</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. |
| <u>“Iné” mikroorganizmy</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, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia |
| <u>Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilín rezistentný) ⁺ |
| <u>Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy</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>Anaeróbnne mikroorganizmy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.* |
| Inherentne rezistentné organizmy |
| <u>Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| *Aktivita bola uspokojivo dokázaná u citlivých druhov v klinických štúdiách v schválených klinických skúšaníach. #ESBL-produkujúce kmene sú zvyčajne rezistentné voči fluórchinolónom +Miera rezistencie > 50 % v jednej alebo viacerých krajinách |

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a biologická dostupnosť

Moxifloxacín sa po perorálnom podaní vstrebáva rýchlo a takmer úplne. Absolútna biologická dostupnosť predstavuje približne 91 %.

Farmakokinetika je lineárna v rozmedzí 50 - 800 mg, keď sa podáva ako jednorazová dávka a až do 600 mg podávaných raz denne počas 10 dní. Po perorálnej dávke 400 mg sa dosiahnu maximálne koncentrácie 3,1 mg/l za 0,5 - 4 h po podaní. Maximálne a minimálne plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave (400 mg raz denne) boli 3,2 mg/l a 0,6 mg/l, v uvedenom poradí. V rovnovážnom stave je expozícia v dávkovom intervale približne o 30 % vyššia ako po prvej dávke.

Distribúcia

Moxifloxacín sa rýchlo distribuuje do extravaskulárneho priestoru; po dávke 400 mg sa pozorovala AUC 35 m.gh/l. Rovnovážny distribučný objem (V_{ss}) je približne 2 l/kg. *In vitro* a *ex vivo* experimenty ukázali väzbu na proteíny približne 40 - 42 %, nezávislú od koncentrácie liečiva. Moxifloxacín sa viaže prevažne na sérové albumíny.

Nasledovné maximálne koncentrácie (geometrický priemer) pozorované po jednorazovom perorálnom podaní dávky 400 mg moxifloxacínu:

| Tkanivo | Koncentrácia | Pomer tkanivo:plazma |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Plazma | 3,1 mg/l | - |
| Sliny | 3,6 mg/l | 0,75 – 1,3 |
| Hnisavá tekutina | 1,6 ¹ mg/l | 1,7 ¹ |
| Bronchiálna sliznica | 5,4 mg/kg | 1,7 – 2,1 |
| Alveolárne makrofágy | 56,7 mg/kg | 18,6 – 70,0 |
| Tekutina epitelialnej výstelky | 20,7 mg/l | 5 - 7 |
| Maxilárna dutina | 7,5 mg/kg | 2,0 |
| Etmoidálna dutina | 8,2 mg/kg | 2,1 |
| Nosové polypy | 9,1 mg/kg | 2,6 |
| Intersticiálna tekutina | 1,0 ² mg/l | 0,8 – 1,4 ^{2,3} |
| Ženský pohlavný trakt* | 10,2 ⁴ mg/kg | 1,72 ⁴ |

* intravenózne podanie jednorazovej dávky 400 mg

¹ 10 h po podaní

² voľná koncentrácia

³ od 3 h do 36 h po podaní dávky

⁴ na konci infúzie

Biotransformácia

Moxifloxacín prechádza II fázou biotransformácie a vylučuje sa obličkami a žľou/stolicou ako nezmenené liečivo a tiež vo forme tiozlúčeniny (M1) a glukuronidu (M2). M1 a M2 sú jediné významné metabolity u ľudí, oba sú mikrobiologicky neúčinné.

V klinickej fáze I a *in vitro* štúdiách sa nepozorovali metabolické farmakokinetické interakcie s ostatnými liečivami prechádzajúcimi I fázou biotransformácie zahŕňajúcej enzým cytochrómu P450. Nie sú prítomné žiadne známky oxidačného metabolizmu.

Eliminácia

Moxifloxacín sa z plazmy eliminuje s priemerným konečným polčasom približne 12 hodín. Po dávke 400 mg je priemerný zdanlivý celkový telesný klírens v rozmedzí od 179 do 246 ml/min. Renálny klírens predstavuje asi 24-53 ml/min, čo naznačuje čiastočnú tubulárnu reabsorpciu liečiva z obličiek.

Po dávke 400 mg sa nachádza v moči (približne 19 % nezmeneného liečiva, asi 2,5 % M1 a približne 14 % M2) a v stolici (približne 25 % nezmeneného liečiva, približne 36 % M1 a bez obsahu M2), celkovo je to približne 96 %.

Súbežné podávanie moxifloxacínu s ranitidínom alebo probenecidom nezmenilo renálny klírens základného liečiva.

Starší pacienti a pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou

Vyššie plazmatické koncentrácie sú pozorované u zdravých dobrovoľníkov s nízkou telesnou hmotnosťou (ako sú ženy) a u starších dobrovoľníkov.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti moxifloxacínu nie sú významne odlišné u pacientov s poruchou funkcie obličiek (vrátane klírnsu kreatinínu >20 ml/min/1,73 m²). Ak je znížená funkcia obličiek, zvýšia sa koncentrácie M2 metabolitu (glukuronid) až o 2,5-násobok (s klírnsom kreatinínu <30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkcie pečene

Na základe doteraz vykonaných farmakokinetických štúdií s pacientmi so zlyhaním pečene (Childovo-Pughovo skóre A, B) nie je možné určiť, či existujú nejaké rozdiely v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Porucha funkcie pečene sa spájala so zvýšenou expozíciou M1 v plazme, kým expozícia samotného liečiva bola porovnateľná s expozíciou u zdravých dobrovoľníkov. V klinickej praxi nie sú dostatočné skúsenosti s používaním moxifloxacínu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U potkanov a opíc sa pozorovali účinky na hematopoetický systém (mierne zníženie počtu erytrocytov a krvných doštičiek). Rovnako ako u iných chinolónov sa u potkanov, opíc a psov pozorovala hepatotoxicita (zvýšené pečenevé enzýmy a vakuolárna degenerácia). U opíc sa vyskytla toxicita na centrálny nervový systém (kíče). Tieto účinky sa pozorovali len po liečbe vysokými dávkami moxifloxacínu alebo po dlhodobej liečbe.

Moxifloxacín, podobne ako iné chinolóny, vykazoval genotoxicitu v *in vitro* testoch na baktériách alebo cicavčích bunkách. Pretože tieto účinky možno vysvetliť interakciou s gyrázou u baktérií a - pri vyšších koncentráciách - interakciou s topoizomerázou II na cicavčích bunkách, na genotoxicitu možno predpokladať 3-násobnú koncentráciu. V *in vivo* testoch sa nepozorovali známky genotoxicity aj napriek skutočnosti, že sa použili veľmi vysoké dávky moxifloxacínu. Tým sa zabezpečí dostatočná rezerva bezpečnej terapeutickej dávky u ľudí. Moxifloxacín nebol v skúškach iniciácie-propagácie na potkanoch karcinogénny.

Mnoho chinolónov je fotoreaktívnych a môže indukovať fototoxické, fotomutagénne a fotokarcinogénne účinky. Na rozdiel od iných sa pre moxifloxacín dokázalo, že nemá fototoxické a fotogenotoxické vlastnosti po testovaní v porovnávacích programoch *in vitro* a *in vivo* štúdií. Za rovnakých podmienok iné chinolóny indukovali tieto účinky.

Pri vysokých koncentráciách je moxifloxacín inhibítorom rýchlej zložky oneskoreného usmerňovača draslíkového prúdu v srdci, a preto môže zapríčiniť predĺženie QT intervalu. Toxikologické štúdie vykonané na psoch s použitím perorálnych dávok ≥ 90 mg/kg viedli k plazmatickým koncentráciám \geq

16 mg/l, ktoré vyvolali predĺženia QT, ale nie arytmie. Iba po veľmi vysokej kumulatívnej intravenózne aplikácii viac ako 50-násobku terapeutickú dávku (> 300 mg/kg), vedúcej k plazmatickým koncentráciám ≥ 200 mg/l (viac ako 40-násobok terapeutickú hladiny), sa pozorovali reverzibilné, nie fatálne ventrikulárne arytmie.

O chinolónoch je známe, že spôsobujú poškodenia chrupky veľkých diartrózných kĺbov u nedospelých zvierat. Najnižšia perorálna dávka moxifloxacinu, ktorá spôsobila kĺbovú toxicitu u juvenilných psov bola štvornásobkom odporúčanej maximálnej terapeutickú dávky 400 mg (za predpokladu 50 kg telesnej hmotnosti) v mg/kg s plazmatickými koncentraciami dvoj- až trojnásobne vyššími ako sú pri maximálnej terapeutickú dávke.

Testy toxicity na potkanoch a opiciach (po opakovaných dávkach až do šiestich mesiacov) neodhalili žiadne náznaky vzhľadom na riziko okulotoxicity. U psov vyvolali vysoké perorálne dávky (≥ 60 mg/kg), vedúce k plazmatickým koncentraciám ≥ 20 mg/l, zmeny na elektroretinograme a v ojedinelých prípadoch aj atrofiu retiny.

Reprodukčné štúdie vykonané na potkanoch, králikoch a opiciach ukázali, že dochádza k placentárnemu prenosu moxifloxacinu. Štúdie na potkanoch (p.o. a i.v.) a opiciach (p.o.) nepreukázali teratogenitu alebo poruchy fertility po podaní moxifloxacinu. Na plodoch králikov sa pozorovala mierne zvýšená incidencia malformácií stavcov a rebier, no len po dávke (20 mg/kg i.v.), ktorá sa spájala so závažnou toxicitou pre matku. U opíc a králikov sa pri ľudských terapeutických plazmatických koncentraciách pozoroval zvýšený počet potratov. U potkanov sa pozorovala znížená váha plodov, zvýšenie predčasných pôrodov, mierne predĺženie gravidity a zvýšenie spontánnej aktivity u niektorých samčích a samičích potomkov pri dávkach, ktoré boli 63-krát vyššie než maximálna odporúčaná dávka v mg/kg s plazmatickými koncentraciami v rozsahu ľudskej terapeutickú dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza 6 mPa.s
makrogol 4 000
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/Al/PVC-Al blistre): 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 alebo 120 filmom obalených tabliet v škatuľkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo Mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo Mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0208/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. júna 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. októbra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2021

Detailné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).