

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO(LÉČIVÝCH)PŘÍPRAVKU(Ů), LÉKOVÁ(É) FORMA(Y),
KONCENTRACE, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, ŽADATEL(É), DRŽITEL(É) ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> <u>Název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
AT - Rakousko	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Německo	Actira 400 mg - Filmdtabletten	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání
BE - Belgie	Bayer AG 51368 Leverkusen Německo	ACTIRA 400 MG	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání
DE – Německo	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Německo	Actira 400 mg Filmdtabletten	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání
DK - Dánsko	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Německo	Actira	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání
EL - Řecko	Bayer plc Bayer Schering Pharma Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Velká Británie	Proflox	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání
ES - Španělsko	QUÍMICA FARMACEUTICA BAYER, S. L. Av. Baix Llobregat, 3 y 5 08970 Sant Joan Despi - Barcelona Španělsko	ACTIRA 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání
FI - Finsko	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Německo	Actira	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání

IT - Itálie	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Viale Shakespeare, 47 00144 Roma Itálie	ACTIRA	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání
LU - Lucembursko	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen Německo	Actira	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání
PT - Portugalsko	Bayer AG 51368 Leverkusen Německo	Actira	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání
SE - Švédsko	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Německo	Actira	400 mg	Potahované tablety	Perorální podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

Úvod

Potahované tablety Actira obsahují 400 mg moxifloxacinu ve formě hydrochloridu. Přípravek je schválen k léčbě následujících bakteriálních infekcí, pokud jsou způsobeny bakteriemi citlivými na moxifloxacin:

- akutní exacerbace chronické bronchitidy
- komunitně získaná pneumonie, vyjma závažných případů
- akutní bakteriální sinusitida (náležitě diagnostikovaná).

Tablety se musejí užívat perorálně, jednou denně až po dobu 10 dnů, dle indikace. V klinických studiích přípravku pacienti užívali tablety až po dobu 14 dnů. Úvodní registrace přípravku Actira byla schválena v červnu 1999.

Daný postup představuje posouzení v rámci procesu vzájemného uznání pro změnu výše uvedené aplikace přípravku Actira potahované tablety, která byla předložena Německu coby referenčnímu členskému státu a dotčeným členským státům: AT, BE, DK, EL, ES, FI, IT, LU, PT a SE dne 5. prosince 2006. Proces vzájemného uznání změny registrace byl zahájen dne 7. prosince 2006.

Proces vzájemného uznání změny registrace, DE/H/158/01/II/32, se týkal rozšíření indikace o léčbu mírných až středně závažných zánětlivých onemocnění malé pánve (PID), t.j. infekcí horní části pohlavního traktu, včetně salpingitidy a endometritidy.

Během procesu vzájemného uznání změny registrace byly vzneseny námitky a obavy ohledně účinnosti a bezpečnosti přípravku Actira u navržené aplikace. S ohledem na tyto obavy Belgie v průběhu procesu vzájemného uznání vyjádřila domněnku, že nebyl prokázán pozitivní poměr přínosů a rizik a že pro udělení registrace požadované indikace by měly být předloženy podstatnější důkazy.

Vzhledem k tomu, že všechny tyto obavy nebyly v průběhu postupu posuzování navrhované změny odstraněny, Belgie dne 19. října 2007 výboru CHMP oznámila, že došlo k oficiálnímu předložení záležitosti k rozhodčímu řízení základě souladu s čl. 6 odst. 12 nařízení Komise (ES) č. 1084/2003.

Hlavní znepokojující nedořešené otázky uvedené Belgií s ohledem na účinnost zahrnovaly výskyt kmenů *N. gonorrhoeae* rezistentních na moxifloxacin a schůdnost léčby u navrhované indikace v klinické praxi, a pokud jde o bezpečnost, byly vzneseny obavy v souvislosti s účinky dlouhodobé léčby, s rizikem vlivu na chrupavku u mladých pacientů a s rizikem prodloužení QT intervalu.

Proces přezkoumání byl zahájen dne 15. listopadu 2007, kdy výbor CHMP přijal seznam dotazů ke zodpovězení držitelem rozhodnutí o registraci.

Účinnost

V průběhu posuzování změny před přezkoumáním se jasně ukázalo, že empirické terapii PID moxifloxacinem by se mělo vyhýbat z důvodu vysokého podílu kmene *N. gonorrhoeae* rezistentního na moxifloxacin a jiné chinolony. Nicméně zůstávalo otázkou, zda toto zjištění je či není kompatibilní s klinickou praxí.

Posouzení dostupných pokynů a údajů o klinické účinnosti ukázalo, že moxifloxacin lze použít k léčbě PID formou monoterapie, pouze pokud jsou k dispozici výsledky mikrobiologických testů. V klinické praxi se tyto případy obvykle omezují na ty, kdy není možno použít kombinaci se schválenou látkou účinnou proti *N. gonorrhoeae* rezistentnímu vůči fluorochinolonu, nebo když jiná terapie selhala.

Výbor CHMP usoudil, že vzhledem k výskytu kmenů *N. gonorrhoeae* rezistentních vůči fluorochinolonu by se moxifloxacin neměl používat k empirické monoterapii mírných až středně

závažných zánětlivých onemocněních malé pánve, pokud nelze vyloučit rezistenci vůči moxifloxacinu. V klinické praxi by to znamenalo, že v případech, kdy by nebylo možné vyloučit rezistenci *N. gonorrhoeae* vůči fluorochinolonu, by se moxifloxacin měl používat k empirické léčbě PID v kombinaci se schválenou látkou účinnou proti *N. gonorrhoeae* rezistentnímu vůči fluorochinolonu (např. s cefalosporinem).

Aby byly pokryty všechny etiologie PID, měla by být empiricky podávána kombinace s jinou třídou antibiotik, jako třeba s cefalosporiny (např. s ceftriaxonem 250 mg podávaným intramuskulárně (IM) v jednorázové dávce), což by se podobalo jiným doporučeným kombinovaným terapiím.

Je sice dobře známo, že monoterapie zvyšuje snášenlivost, v tomto případě by však compliance kombinovanou léčbou nijak neutrpěla, jelikož navrhovaný cefalosporin by musel být podán pouze jednou během návštěvy u lékaře a dál by pokračovala jen perorální léčba moxifloxacinem. Ačkoli se uznává, že přibližně u 95 % žen s PID může být tato kombinovaná terapie „přehnaná“, nicméně tuto skutečnost přebíjí potenciální riziko nedoléčení 5 % převážně velmi mladé populace, u níž by se mohly vyvinout závažné dlouhodobé následky.

Bezpečnost

V daném procesu přezkoumání se výbor CHMP soustředil na riziko častějšího prodloužení QT intervalu u žen v souvislosti s prodlouženou dobou léčby u PID (14 dnů versus 5-10 dnů), na riziko současného podávání jiných přípravků ovlivňujících QT interval a na možné nežádoucí účinky na chrupavku u léčené populace.

Prodloužení QT intervalu patří mezi známé nežádoucí účinky moxifloxacinu. Dostupné údaje neposkytly žádný důkaz zvýšené srdeční morbidity v souvislosti s léčbou perorálně podávaným moxifloxacinem v porovnání se situací zaznamenanou u srovnávací antibiotické terapie, zejména u populace mladších žen, přestože v jiných studiích prodloužení QT intervalu i arytmie typu torsades de pointes byly častější u žen než u mužů. Ženy trpící PID jsou obecně spíše mladší, zřídka trpí základními onemocněními a většinou neužívají současně jiné léky. Analýza výskytu srdečních nežádoucích příhod neukázala žádné speciální podskupiny pacientek s PID, u nichž by moxifloxacin představoval větší riziko než srovnávací terapie.

Výbor CHMP usoudil, že ženy léčené pro PID až po dobu 14 dnů obecně nejsou vystaveny vyššímu riziku srdečních nežádoucích příhod, než jaké představuje kratší léčba u jiných indikací.

Pokud jde o srdeční nežádoucí příhody celkově, nebyly zaznamenány žádné rozdíly mezi krátkodobou (do 5 dnů) a dlouhodobou (až 15 dnů) léčbou moxifloxacinem. Navíc o riziku prodloužení QT intervalu je již dostatečně pojednáno v příbalových informacích a bude odpovídajícím způsobem sledováno držitelem rozhodnutí o registraci po uvedení přípravku na trh.

Výbor CHMP usoudil, že neohledě na to by o možnosti prodloužení QT intervalu u PID mělo být držitelem rozhodnutí o registraci svědomitě pojednáno v budoucích Periodicky aktualizovaných zprávách o bezpečnosti přípravku (PSUR). Držitel rozhodnutí o registraci se zavázal monitorovat tuto nežádoucí příhodu v rámci dalších zpráv PSUR a poskytnout aktualizovaný Plán zvládání rizik (RMP), který zohlední novou indikaci, tj. mírná až středně závažná onemocnění malé pánve.

Z důvodu potenciálního rizika nežádoucích účinků na chrupavku u pacientů do 18 let a skutečnosti, že PID většinou postihují mladé ženy, bylo stávající znění kontraindikací: „u dětí a dospívajících“ dále specifikováno, konkrétně uvedením skutečnosti, že přípravek je kontraindikován u pacientů mladších 18 let.

Celkově se výbor CHMP shodl na tom, že poměr přínosů a rizik léčby moxifloxacinem u indikace PID po dobu 14 dnů je pozitivní. Informace a doporučení ohledně opatření, která je potřeba učinit před předepsáním moxifloxacinu, jsou náležitým způsobem uvedena v oddílech věnovaných

kontraindikacím a upozorněním a zvláštním opatřením pro použití v souhrnu údajů o přípravku i v příbalových informacích.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

- výbor CHMP vzal v potaz řízení dle čl. 6 odst. 12 nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 pro přípravek Actira a přípravky souvisejících názvů (viz příloha 1),
- výbor vzal v úvahu, že je dostupné velké množství údajů, které ukazují účinnost přípravku Actira u indikace „*Léčba mírných až středně závažných zánětlivých onemocnění malé pánve (PID), tj. infekcí horní části pohlavního traktu, včetně salpingitidy a endometritidy*“, nicméně vzhledem k výskytu rezistence *N. gonorrhoeae* by moxifloxacin neměl být používán k empirické monoterapii, pokud nelze vyloučit rezistenci *N. gonorrhoeae* na moxifloxacin,
- výbor CHMP usoudil, že se neočekával výskyt žádných dalších znepokojivých skutečností týkajících se bezpečnosti přípravku v rámci požadované indikace ve srovnání s dříve schválenými indikacemi,
- výbor s ohledem na předložené údaje o účinnosti a bezpečnosti usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku Actira a přípravků souvisejících názvů u „*léčby mírných až středně závažných zánětlivých onemocnění malé pánve (PID), tj. infekcí horní části pohlavního traktu, včetně salpingitidy a endometritidy*“ při zavedení omezení týkajících se empirické monoterapie je příznivý,
- výbor CHMP v důsledku výše uvedeného doporučil upravit oddíly 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 a 5.2 souhrnu údajů o přípravku, a příslušné oddíly příbalových informací, jak je uvedeno v příloze III pro přípravek Actira a přípravky souvisejících názvů (viz příloha I).

PŘÍLOHA III

OPRAVY SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÉ INFORMACE (POUZE RELEVANTNÍ ČÁSTI)

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

[Smyšlený název] 400 mg potahované tablety je indikován k léčbě následujících bakteriálních infekcí:

- akutní exacerbace chronické bronchitidy
 - komunitní získaná pneumonie (kromě závažných případů)
 - akutní bakteriální sinusitida (adekvátně diagnostikovaná)
 - lehké až středně závažné záněty pánevní oblasti (tj. infekce horního pohlavního traktu u žen, včetně salpingitidy a endometritidy), bez spojení s tubo-ovariálním nebo pánevním abscesem.
- Při lehkých až středně závažných zánětech se nedoporučuje používat [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety v monoterapii, jestliže nemůže být vyloučena přítomnost *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na moxifloxacin (viz části 4.4 a 5.1), nicméně vzhledem ke zvětšující se rezistenci *Neisseria gonorrhoeae* může být [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety podáván v kombinaci s jiným vhodným antibiotikem (např. cefalosporinem).

[Smyšlený název] 400 mg potahované tablety jsou indikovány k léčbě výše zmíněných bakteriálních infekcí, jestliže jsou způsobeny bakteriemi citlivými na moxifloxacin.

Aby byly antibakteriální látky správně použity, je třeba přihlídnout k oficiálním doporučením.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování (dospělí)

Jedna 400 mg potahovaná tableta 1x denně.

Poškození ledvin/jater

U pacientů s mírnou až závažnou renální poruchou nebo u pacientů na dlouhodobé dialýze (např. hemodialýza) nebo 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.

Děti a dospívající

Podání moxifloxacinu dětem a dospívajícím (< 18 let) je kontraindikováno. Účinnost a bezpečnost moxifloxacinu nebyla u dětí a dospívajících 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 [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety, je následující:

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

V klinických studiích byl [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety podáván až po dobu 14 dnů.

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 tohoto přípravku.
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).
- Pacienti mladší 18-ti let.
- Pacienti s nemocemi/poškozením šlach vztahujícím se k léčbě chinolonovými chemoterapeutiky v anamnéze.

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

- Po fluorochinolonech, včetně moxifloxacinu byl zaznamenán vznik přecitlivělosti a alergických reakcí i po prvním užití. Anafylaktická reakce může progredovat a přecházet do život ohrožujícího šokového stavu, i po prvním podání léku. V takovýchto případech je nevyhnutné léčbu moxifloxacinem přerušit a začít vhodnou léčbu (např. léčbu šokového stavu).
- 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 $\pm$ 26 msec, 1,4 % v porovnání s normálem. Léky, které mohou snižovat hladiny draslíku, se musí u pacientů užívajících moxifloxacin podávat s opatrností. Pacienti s existujícími proarytmogenními stavy, jako je akutní ischemie myokardu nebo prodloužení QT – které může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií, včetně torsade de pointes a k srdeční zástavě (viz také bod 4.3), 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. Užitek léčby moxifloxacinem, hlavně u infekcí s nízkým stupněm závažnosti, by měl být vyvážený informacemi obsaženými v bodě zvláštní upozornění a opatření pro použití. Jestliže se v průběhu léčby přípravkem [Smyslený název] objeví známky srdeční arytmie, léčbu je třeba zastavit a natočit EKG.
- Při léčbě moxifloxacinem byly zaznamenány případy fulminantní hepatitidy potenciálně vedoucí až k život ohrožujícímu selhání jater (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. V případě, kdy je indikována jaterní dysfunkce, musí být provedeny jaterní testy/vyšetření.
- Chinolony jsou známým spouštěčem křečí. U pacientů s poruchami CNS, kteří mají predispozice ke křečím nebo snížený práh pro vznik záchvatů křečí, se musí lék užívat s opatrností.
- V souvislosti s užíváním širokospektrých antibiotik včetně moxifloxacinu se popisuje výskyt antibiotiky vyvolané kolitidy (včetně pseudomembranózní kolitidy); u pacientů s rozvinutou těžkou formou průjmu v průběhu nebo po léčbě přípravkem [Smyslený název] je proto důležité uvažovat o této diagnóze. V takovém případě je třeba okamžitě začít s adekvátními terapeutickými opatřeními. Léky, které inhibují peristaltiku, jsou v takovém případě kontraindikované.

- Při chinolonové léčbě, včetně léčby moxifloxacinem, může dojít k zánětu a ruptuře šlach, zvláště u starších pacientů a u těch, kteří jsou současně léčeni kortikosteroidy. Při první známce bolesti nebo zánětu musí být léčba přípravkem [Smyslený název] přerušena a postižená končetina (končetiny) musí být v klidu.
- Starší pacienti s poruchou ledvin, kteří nejsou schopni dodržet adekvátní příjem tekutin, by měli užívat moxifloxacin s opatrností, jelikož dehydratace zvyšuje riziko renálního selhání.
- Při zhoršení zraku nebo při výskytu jakýchkoliv účinků léku na oči je třeba okamžitě vyhledat očního lékaře.
- 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 rodinnou anamnézou nebo s momentálním nedostatkem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy jsou při léčbě chinolony náchylní k hemolytickým reakcím. U těchto pacientů se musí [Smyslený název] podávat s opatrností.
- Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.
- U pacientek s komplikovaným zánětlivým onemocněním pánevní oblasti (např. spojeným s tubo-ovariálním nebo pánevním abscesem), u kterých je nezbytná intravenózní léčba, není léčba přípravkem [Smyslený název] 400 mg potahované tablety doporučována.
- Zánětlivé onemocnění pánevní oblasti může být způsobeno *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na fluorochinolony. Proto má být empiricky nasazený moxifloxacin v případě, že přítomnost rezistentní *Neisseria gonorrhoeae* nemůže být vyloučena, podává společně s jiným vhodným antibiotikem (např. cefalosporinem). Jestliže nedojde během 3 dnů ke zlepšení klinického stavu, terapii je třeba přehodnotit.
- Vzhledem k nežádoucím účinkům na chrupavky, které byly pozorovány u mladých zvířat (viz část 5.3), je užití u dětí a dospívajících do 18-ti let kontraindikováno (viz část 4.3)

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).

Intereference s kultivačními testy

Léčba moxifloxacinem může dávat falešně negativní výsledky kultivačního testu pro *Mycobacterium* spp. tím, že potlačuje růst mykobakterií.

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 topoizomerase IV). Moxifloxacin je špatným substrátem aktivního efluxního mechanismu u Gram-pozitivních organismů.

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

Údaje o citlivosti in vitro

EUCAST klinické MIC zlomové body pro moxifloxacin (31.1.2006):

Organismus	Citlivost	Rezistence
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupiny A,B,C,G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> a <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Zlomové body druhově nevztahované*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Zlomové body druhově nevztahované 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 (Gram-negativní anaeroby).		

Hraniční hodnoty podle Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI), dříve NCCLS jsou prezentovány v níže uvedené tabulce pro zjištění MIC (mg/l) nebo testu diskové difuze (zone diameter [mm]) s použitím disku s 5-μg moxifloxacinu.

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI) MIC zlomové body zjištěné diskovou difúzí pro *Staphylococcus spp.* a vybrané organismy (M100-S17, 2007) a MIC zlomové body pro anaeroby (M11-A7, 2007):

Organismus	Citlivost	Střed	Rezistence
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0.5 mg/l ^e ≥ 24 mm	1 mg/l ^e 21-23 mm	≥ 2 mg/l ^e ≤ 20 mm
Anaeroby	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

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 meticilin) *

Streptococcus agalactiae (skupina B)

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

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus pyogenes (skupina A)*

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae *

*Klebsiella pneumoniae**[#]

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Anaerobní mikroorganismy

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Prevotella spp.

Jiné mikroorganismy

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Legionella pneumophila

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Druhy, u kterých se může vyskytnout získaná rezistence:

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Staphylococcus aureus (met icilin rezistentní)⁺

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Enterobacter cloacae

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**⁺

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 flourochinolony

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 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

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
Ethmoidální sinus	8,2	mg/kg	2,1
Nosní polypy	9,1	mg/kg	2,6
Intersticiální tekutina	1,0 ²	mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
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

Metabolizmus

Moxifloxacin prochází fází II biotransformace a je vylučován renálními a žlučovými/fekálními cestami v nezměněné podobě a stejně 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

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.

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

Farmakokinetika moxifloxacinu se významně nemění u pacientů s renální poruchou (včetně clearance kreatininu >20 ml/min/1,73m²). Při zhoršení renální funkce se až 2,5x zvyšuje koncentrace metabolitu M2 (glukuronidu) (s clearance kreatininu od <30 ml/min/1,73m²).

Na základě farmakokinetických studií dosud provedených u pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A, B) není možné určit, zdali 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.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

1. CO JE PŘÍPRAVEK [SMYŠLENÝ NÁZEV] 400 MG POTAHOVANÉ TABLETY A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

[Smyšlený název] je antibiotikum. [Smyšlený název] obsahuje moxifloxacin, léčivou látku, která patří do skupiny antibiotik zvaných fluorochinolony. [Smyšlený název] působí tak, že zabíjí bakterie, které způsobují infekce, jestliže jsou citlivé na léčivou látku moxifloxacin.

[Smyšlený název] se používá u dospělých k léčbě následujících bakteriálních infekcí:

- Náhlé zhoršení chronického zánětu průdušek (akutní exacerbace chronické bronchitidy)
- Infekce plic (zápal plic, pneumonie) získané mimo nemocnici s výjimkou závažných forem
- Akutní infekce dutin (akutní bakteriální sinusitida)
- Lehké až středně závažné záněty horního pohlavního traktu u žen (zánětlivé onemocnění pánevní oblasti), včetně infekcí vejcovodů a infekcí děložní sliznice. [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety není sám o sobě u těchto druhů infekcí dostatečně účinný a proto Vám lékař musí k léčbě infekcí horního pohlavního ústrojí navíc předepsat ještě jiná antibiotika (viz část 2. Čemu musíte věnovat...., Zvláštní opatření při použitíje zapotřebí, Než začnete [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety užívat)

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE UŽÍVAT PŘÍPRAVEK [SMYŠLENÝ NÁZEV] 400 MG POTAHOVANÉ TABLETY

Kontaktujte svého lékaře, pokud si nejste jisti, zda nepatříte do skupiny pacientů popsaných níže:

Neužívejte [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety:

- Pokud jste přecitlivělý/á (alergický/á) na léčivou látku moxifloxacin, jiná chinolonová antibiotika nebo na kteroukoliv další složku přípravku [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety (viz bod 6. Další informace).
- Pokud jste těhotná nebo kojíte.
- Pokud je Vám méně než 18 let.
- Pokud jste trpěli nebo trpíte onemocněním nebo poškozením šlach způsobeným léčbou chinolonovými antibiotiky (viz bod Zvláštní opatření.....a 4. Možné nežádoucí účinky).
- Pokud jste se narodil(a) s nebo máte potíže s určitými abnormálními změnami elektrokardiogramu (EKG, elektrický záznam srdce).
- máte poruchu rovnováhy elektrolytů v krvi, zvláště pokud máte nízkou koncentraci draslíku v krvi (hypokalémii), která není v současnosti upravena léčbou, máte velmi pomalou akci srdeční (bradykardie) máte slabší srdce (srdeční selhání), měli jste/máte poruchy srdečního rytmu (arytmie), nebo užíváte jiné léčivé přípravky, které způsobují určité abnormální změny EKG (viz bod Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky). To vše proto, že [Smyšlený název] může způsobit určité změny EKG, jako prodloužení QT intervalu, tj. opožděné vedení elektrického signálu.
- Pokud máte vážné onemocnění jater nebo zvýšené jaterní enzymy (transaminázy) nad 5-násobek normálního limitu.

Zvláštní opatření při použití přípravku [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety je zapotřebí:

Než začnete [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety užívat

- [Smyšlený název] může změnit EKG vašeho srdce. Pokud v současné době užíváte jakékoliv léky, které snižují hladinu draslíku v krvi, poraďte se před použitím přípravku [Smyšlený název] s lékařem. Pokud zaznamenáte bušení srdce nebo nepravidelný srdeční rytmus během léčby, musíte ihned vyhledat svého lékaře. Možná Vám bude chtít udělat EKG, aby zjistil váš srdeční rytmus.

- Poradte se svým lékařem před tím, než začnete používat přípravek [Smyslený název], pokud máte epilepsii nebo potíže, u kterých je pravděpodobné, že byste mohli mít křeče.
- Pokud máte Vy nebo kdokoli z Vaší rodiny nedostatek glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (vzácné dědičné onemocnění), informujte svého lékaře, který určí, zda je pro Vás přípravek [Smyslený název] vhodný.
- Jestliže máte komplikované zánětlivé onemocnění pánevní oblasti (např. spojené s abscesem (dutina obsahující hnis) zánětem vejcovodů a vaječníků nebo pánve), k jehož léčbě lékař nasadil intravenózní léčbu, není léčba přípravkem [Smyslený název] 400 mg potahované tablety vhodná.
- K léčbě lehké až středně závažné infekce ženského horního pohlavního traktu Vám musí lékař předepsat současně ještě další antibiotika. Jestliže nedojde ke zlepšení příznaků do 3 dnů, poradte se, prosím, se svým lékařem.

Když užíváte [Smyslený název] 400 mg potahované tablety

- Riziko srdečních změn se může zvyšovat úměrně dávce. Proto byste dávkování měl/a dodržovat.
- Vzácně můžete mít těžkou, náhlou alergickou reakci (anafylaktickou reakci/šok), dokonce i po prvním podání, s následujícími příznaky: tlak na hrudi, závrať, nevolnost nebo pocit na omdlení nebo závrať po té, co vstanete. V tomto případě přestaňte užívat [Smyslený název] a okamžitě vyhledejte lékaře.
- [Smyslený název] může vyvolat rychle se vyvíjející vážný zánět jater který může vést k život ohrožujícímu selhání jater (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky). Jestliže se u vás projeví takové stavy jako náhlý pocit slabosti, a/nebo nevolnosti ve spojení se žloutnutím očního bělma, tmavá moč, svědění kůže, sklon ke krvácení, nebo játry vyvolané onemocnění mozku (příznaky snížené funkce jater nebo vážného zánětu jater), okamžitě vyhledejte lékaře a to dříve, než budete pokračovat v léčbě.
- Při nebo po užívání antibiotik (včetně [Smyslený názevu]) můžete dostat průjem. Pokud to bude vážné nebo průjem přetrvává nebo zaznamenáte ve vaší stolici krev nebo hlen, musíte ihned přestat užívat [Smyslený název] a vyhledat lékaře. V této situaci byste neměli užívat léčivé přípravky, které zastavují nebo zpomalují pohyb střev.
- [Smyslený název] může občas způsobit bolest a zánět šlach, zvláště pokud jste starší pacient/ka nebo se současně léčíte kortikosteroidy. Při první známce jakékoliv bolesti nebo zánětu přestaňte užívat [Smyslený název], nezatěžujte postiženou končetinu a okamžitě kontaktujte lékaře.
- Pokud jste starší pacient/ka a máte problémy s ledvinami, dodržujte dostatečný příjem tekutin, neboť dehydratace může zvýšit riziko ledvinového selhání.
- Pokud se Vám začne zhoršovat zrak nebo máte jakékoliv jiné oční poruchy během užívání přípravku [Smyslený název], okamžitě vyhledejte očního specialistu.
- Chinolonová antibiotika mohou způsobit, že Vaše kůže bude citlivější na sluneční nebo UV záření. Vyvarujte se dlouhodobému vystavení se slunečnímu záření nebo silnému slunečnímu záření a nenavštěvujte solária nebo nepoužívejte jakékoliv UV lampy během užívání přípravku [Smyslený název].

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky:

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době kromě přípravku [Smyslený název], a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

U [Smyslený názevu] mějte na mysli následující:

- Pokud užíváte [Smyslený název] a jiné léčivé přípravky, které ovlivňují srdce, je zde vyšší riziko změny vašeho tepu. Proto neužívejte [Smyslený název] s následujícími léčivými přípravky: léčivé přípravky, které patří do skupiny antiarytmik (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), neuroleptika (tj. fenothiazin, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, intravenózní erytromycin, pentamidin, antimalarika, zvláště halofantrin), některá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, mizolastin) a jiné přípravky (např. cisaprid, intravenózní vinkamin, bepridil a difemanil). Jakékoliv léčivé přípravky s obsahem hořčíku nebo hliníku, jako jsou antacida při bolení žaludku, nebo jakékoliv léčivé přípravky s obsahem železa nebo zinku, přípravky obsahující didanosin nebo přípravky obsahující sukralfát k léčbě potíží trávicího traktu mohou snížit účinek přípravku [Smyslený název] tablety. Proto užívejte přípravek [Smyslený název] tablety 6 hodin před nebo po užívání těchto léčivých přípravků.
- Perorální užívání živočišného uhlí ve stejnou dobu jako [Smyslený název] tablety snižuje účinek přípravku [Smyslený název]. Proto se doporučuje, aby se tyto přípravky neužívaly dohromady. Pokud současně užíváte perorální antikoagula (např. warfarin), bude Vám lékař kontrolovat čas srážení krve.

Užívání přípravku [Smyslený název] 400 mg potahované tablety s jídlem a pitím

Účinek přípravku [Smyslený název] není ovlivněn potravou včetně mléčných výrobků.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek [Smyslený název], pokud jste těhotná nebo kojíte.

Před použitím jakéhokoliv přípravku požádejte svého lékaře nebo lékárníka o radu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

[Smyslený název] může způsobit závrať nebo točení hlavy. Pokud máte tyto příznaky, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku [Smyslený název] 400 mg potahované tablety

Tablety [Smyslený název] obsahují laktózu. Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, kontaktujte před použitím přípravku [Smyslený název] lékaře.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK [SMYŠLENÝ NÁZEV] 400MG POTAHOVANÉ TABLETY UŽÍVÁ

Vždy užívejte [Smyslený název] přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jisti, jak užívat [Smyslený název], ověřte si to u svého lékaře nebo lékárníka.

Obvyklá dávka pro dospělého je jedna 400 mg potahovaná tableta jednou denně.

[Smyslený název] tablety jsou určeny k vnitřnímu užití. Tablety se musí polykat celé (aby se zamaskovala hořká chuť) a s dostatečným množstvím tekutiny. Tablety [Smyslený název] můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat tablety přibližně ve stejný čas každý den.

U starších osob, u pacientů s nižší tělesnou hmotností nebo u pacientů s ledvinovými problémy není potřeba úprava dávkování.

Délka léčby závisí na typu infekce. Pokud lékař neurčí jinak, doporučená délka užívání tablet [Smyslený název] je:

- | | |
|--|----------|
| - náhlé zhoršení chronické bronchitidy (akutní zhoršení zánětu průdušek) | 5-10 dní |
| - infekce plic získaná mimo nemocnici (pneumonie), kromě vážných případů | 10 dní |
| - Akutní infekce dutin (akutní bakteriální sinusitida) | 7 dní |
| - Lehké až středně závažné záněty ženského horního pohlavního traktu (záněty pánevní oblasti), včetně zánětu vejcovodu a zánětu děložní sliznice | 14 dní |

Je důležité, abyste lék užívali až do konce, dokonce i tehdy, pokud se po několika dnech cítíte lépe. Pokud ukončíte léčbu tímto přípravkem moc brzy, nemusí se vaše infekce zcela vyléčit, může se znovu projevit nebo se váš stav může zhoršit, dále se také u vás může vytvořit bakteriální rezistence (odolnost) vůči antibiotikům.

Doporučená dávka a délka léčby by se neměla překročit (viz bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost..., Zvláštní opatření při použití...).

Jestliže jste užili větší množství přípravku [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety, než jste měl(a):

Pokud jste užili více než předepsanou jednu tabletu za den, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc a pokud možno vezměte s sebou zbývající tablety, krabičku nebo tuto příbalovou informaci, aby lékař nebo lékárník věděl, co jste užili.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek [Smyšlený název] 400 mg potahované tablety:

Pokud jste zapomněli užít tabletu, kterou jste si měli vzít, užijte ji, jakmile si v ten den vzpomenete. Pokud jste si jeden den tabletu nevzali, vezměte si další den tabletu jako obvykle (jednu tabletu). Neužívejte dvojitou dávku, abyste nahradili vynechanou dávku. Pokud si nejste jisti, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek [Smyšlený název] Pokud předčasně ukončíte užívání přípravku [Smyšlený název], nemusíte se úplně vyléčit. Prosím, informujte lékaře, že chcete léčbu přípravkem [Smyšlený název] ukončit před řádným ukončením léčby.

Pokud máte jakékoliv další otázky, jak užívat tento přípravek, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.