

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abaktal 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje pefloxacinum 400 mg (jako pefloxacini mesilas dihydricus).

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy 79.50 mg v jedné potahované tabletě; sodík 1,344 mg v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílá až slabě žlutá, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pefloxacin patří do skupiny chinolonových antibiotik. Má široké antibakteriální spektrum účinku, které zahrnuje zejména gramnegativní aerobní bakterie a stafylokoky.

Abaktal je určen k léčbě infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na pefloxacin:

- akutní nekomplikovaná cystitida. U akutní nekomplikované cystitidy má být přípravek Abaktal použit pouze v případě, kdy použití antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
- Akutní exacerpace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně chronické bronchitidy. U akutní exacerpace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně chronické bronchitidy má být přípravek Abaktal použit pouze v případě, kdy použití antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
- hepatobiliární infekce
- komplikované intraabdominální infekce. U komplikované intraabdominální infekce má být přípravek Abaktal použit pouze v případě, kdy použití antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
- závažné gastrointestinální bakteriální infekce
- salmonelové infekce (přenašeč)
- infekce kostí a kloubů
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání. U komplikované infekce kůže a měkkých tkání má být přípravek Abaktal použit pouze v případě, kdy použití antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
- gonokoková uretritida a cervicitida způsobených citlivými bakteriemi *Neisseria gonorrhoeae*.

Pefloxacin je účinný samostatně nebo i v kombinaci s jinými antibiotiky. Rovněž je účinný pro léčbu a profylaxi imunodeficientních pacientů.

Je třeba vzít v úvahu úřední místní pokyny ke správnému používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá denní dávka pro dospělého je 800 mg.

Pefloxacin má být podáván dvakrát denně, tzn. jedna 400 mg tableta každých 12 hodin.

U akutní nekomplikované cystitidy se vzhledem k vysoké koncentraci pefloxacinu v moči obvykle podává pouze jedna 400 mg tableta jedenkrát denně (každých 24 hodin).

V léčbě gonokokové uretritidy a cervicitidy je dostačující jednotlivá dávka 800 mg pefloxacinu u obou pohlaví. U starších pacientů je doporučena redukce dávek pefloxacinu.

Způsob podání

Přípravek má být užíván během jídla, aby se předešlo možným zažívacím potížím.

Maximální denní dávka pro dospělého je 1200 mg, tj. nejvíce 3 tablety.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou renálních funkcí není eliminace pefloxacinu prakticky ovlivněna, jelikož je vylučován převážně hepatobiliární cestou. Proto u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Pefloxacin není odstraňován hemodialýzou, a proto není nutné na závěr hemodialýzy podávat doplňkovou dávku.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je eliminace pefloxacinu výrazně prodloužena, a proto je doporučována redukce dávkování (400 mg pefloxacinu jedenkrát každých 24-48 hodin) a monitorování plazmatických koncentrací pefloxacinu. Přesné dávkování má být v těchto případech stanoveno na základě stanovení plazmatických koncentrací pefloxacinu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, nebo na jiný přípravek obsahující léčivou látku ze skupiny chinolonů
- Podávání u dětí a dospívajících v období růstu (z důvodu rizika závažných artropatií, zejména velkých kloubů)
- Podávání u pacientů, u kterých se v minulosti vyskytlo poškození šlach způsobené chinolony (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pefloxacin 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 pefloxacinem má být těchto pacientů zahájena pouze tehdy, pokud neexistují žádné jiné možnosti léčby a po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika (viz také bod 4.3).

Dlouhotrvající, zneschopňující a potenciálně ireverzibilní závažné nežádoucí účinky léčiva

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly bez ohledu na jejich věk a preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácně případy dlouhotrvajících (měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících různé, někdy vícečetné, tělesné systémy (muskuloskeletální, nervový, psychiatrický a senzorický). Léčba pefloxacinem má být okamžitě ukončena při prvních známkách nebo příznacích jakéhokoli závažného nežádoucího účinku a pacienti je třeba informovat, že mají kontaktovat lékaře, který jim přípravek předepsal.

Aneurysma a disekce aorty a regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty, zejména u starších pacientů, a aortální a mitrální regurgitace po použití fluorochinolonů.

U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.8).

Fluorochinolony se proto mají používat až po pečlivém vyhodnocení přínosů a rizik a po zvážení dalších možností léčby u pacientů s výskytem aneurysmatu aorty v rodinné anamnéze nebo kongenitálním onemocněním srdečních chlopní nebo u pacientů, u nichž byly diagnostikovány preexistující aneurysma a/nebo disekce aorty nebo onemocnění srdečních chlopní, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory či predispozicemi

- jak k aneurysmatu a disekci aorty, tak k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. onemocnění pojivové tkáně, jako je Marfanův syndrom nebo vaskulární Ehlersův-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom, Behçetův syndrom, hypertenze, revmatoidní artritida) nebo dále
- k aneurysmatu a disekci aorty (např. cévních onemocnění, jako je Takayasuova arteriitida nebo obrovskobuněčná arteritida, nebo zjištěná ateroskleróza či Sjögrenův syndrom) nebo dále
- k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. infekční endokarditida).

Riziko aneurysmatu a disekce aorty a její ruptury může být zvýšené také u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými kortikosteroidy.

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

Pacienty je třeba informovat, že v případě akutní dušnosti, nově vzniklých srdečních palpitací nebo zvětšení objemu břicha nebo rozvoje otoků dolních končetin mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Porucha funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater musí být upraveno dávkování (viz bod 4.2).

Fotosenzitivita: Pefloxacin může indukovat reakce fotosenzitivity. V průběhu léčby pefloxacinem se má pacient vyvarovat expozici přímému slunečnímu záření a umělému ultrafialovému záření (solária). Vystavení přímému slunečnímu záření se nedoporučuje dříve než za 4 dny po ukončení léčby (viz bod 4.8). V opačném případě se doporučuje použití ochranného oděvu nebo ochranného krému (s vysokým UV faktorem).

Svalová a kosterní soustava:

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 tohoto důvodu je třeba se současnému podávání kortikosteroidů vyhnout.

Při prvních známkách tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) je nutné léčbu pefloxacinem ukončit a zvážit jiné možnosti léčby. Postiženou končetinu (končetiny) je třeba náležitě ošetřit (např. imobilizací). Pokud se vyskytnou známky tendinopatie, kortikosteroidy se nemají používat.

Zvýšené opatrnosti je nutné dbát u pacientů s myastenii gravis (viz bod 4.8).

Nervový systém: Pefloxacin má být podáván s opatrností pacientům s křečemi nebo predispozičními faktory křečí v anamnéze (viz bod 4.8).

Periferní neuropatie

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly hlášeny případy senzorické nebo senzomotorické polyneuropatie, vedoucí k parestézii, hypestézii, dysestézii nebo slabosti. Pacienti léčení pefloxacinem

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).

Pefloxacin musí být podáván s opatrností u starších pacientů, v případě sníženého prokrvení mozku, změnách ve struktuře mozku nebo mozkové příhody.

Poruchy zraku

Pokud dojde ke zhoršení zraku nebo jakémukoli vlivu na oči, je nezbytné okamžitě konzultovat očního lékaře.

Gastrointestinální systém: Během léčby přípravkem Abaktal se může vyskytnout průjem. Pokud je závažný, úporný a/nebo krvavý, může být příznakem nemoci spojené s infekcí *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD může být mírná až život ohrožující, její nejzávažnější formou je pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.8). Je proto důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u kterých se během nebo po ukončení léčby přípravkem Abaktal vyvine průjem závažnějšího charakteru. Pokud je podezření na CDAD nebo byla tato nemoc diagnostikována, podávání přípravku Abaktal má být okamžitě ukončeno a ihned má být zahájena příslušná léčba. V tomto případě jsou antiperistaltika kontraindikována.

Srdeční poruchy: Některé jiné látky ze skupiny fluorochinolonů jsou spojovány s případy prodloužení QT intervalu.

Hypersenzitivita: Po podání pefloxacinu se může objevit hypersenzitivita a alergické reakce, včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.8), které mohou být život ohrožující. Pokud se taková reakce vyskytne, podávání pefloxacinu má být ukončeno a je třeba zahájit adekvátní léčbu.

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.

Deficit glukoso-6-fosfát dehydrogenázy: U pacientů s deficitem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy léčených fluorochinolony byly hlášeny hemolytické reakce. Přestože nebyl žádný případ hemolýzy hlášen v souvislosti s podáváním pefloxacinu, toto antibiotikum nemá být u těchto pacientů podáváno. Doporučuje se použití alternativní léčby, pokud je dostupná. Pokud je předepsání tohoto léčivého přípravku nutné, měl by být monitorován výskyt jakékoli hemolýzy.

Rezistence: Stejně jako je tomu u ostatních antibiotik, může podávání pefloxacinu, zejména pokud je dlouhodobé, vést k přerůstání necitlivých organismů. Proto je nezbytné opakované hodnocení pacientova stavu. Pokud se během léčby objeví sekundární infekce, mají být přijata odpovídající opatření.

Tento léčivý přípravek může být užíván pacienty s celiakií. Škrob může obsahovat gluten, ale pouze ve stopových množstvích, a je proto považován za bezpečný pro použití pacienty s celiakií.

Interakce s laboratorními testy: U pacientů léčených pefloxacinem může stanovení opiátů v moči vést k falešně pozitivním výsledkům. Může být nutné potvrzení pozitivního výsledku jinými, specifitějšími metodami.

Pefloxacin neinterferuje s testy na glykosurii.

Pomocné látky: Přípravek Abaktal obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kortikosteroidy

Z důvodu rizika vzniku tendinitidy se současné podávání pefloxacinu a kortikosteroidů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Theofylin

Chinolony snižují plazmatickou clearance theofylinu a zvyšují tak jeho sérové koncentrace. To může vést ke vzniku nežádoucích účinků vyvolaných theofylinem, které mohou být ve vzácných případech život ohrožující až fatální. Během podávání této kombinace má být kontrolována sérová koncentrace theofylinu a jeho dávkování v závislosti na stanovených hodnotách má být sníženo.

Chelatace - vznik komplexních sloučenin

Absorpce pefloxacinu je významně snížena, pokud se současně s přípravkem Abaktal užívají soli železa, antacida obsahující hořčík nebo hliník nebo didanosin (pouze formulace s hliníkem nebo hořčíkem obsahující pufrční činidla). Užití přípravku Abaktal se doporučuje nejméně 2 hodiny před nebo 4-6 hodin po užití přípravků obsahujících bivalentní nebo trivalentní kationty, jako jsou železnaté/železité soli, antacida obsahující hořčík nebo hliník nebo didanosin (viz bod 4.2). S uhličitánem vápenatým nebyla pozorována žádná interakce.

Perorální antikoagulancia

Chinolony mohou potencovat účinek perorálních antikoagulancií. Současné podání pefloxacinu s warfarinem může zvýšit jeho antikoagulační účinky. Bylo hlášeno mnoho případů zvýšení účinků perorálních antikoagulancií u pacientů, jimž byly podávány antibakteriální látky, včetně fluorochinolonů. Riziko může být různé v závislosti na léčené infekci, věku a celkovém stavu pacienta, proto je obtížné odhadnout míru, kterou fluorochinolony přispívají ke zvýšení INR (international normalised ratio). Doporučuje se časté sledování INR během a krátce po ukončení souběžného podávání pefloxacinu s perorálními antikoagulancií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jsou k dispozici pouze omezená data o použití pefloxacinu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé účinky ve vztahu k reprodukční toxicitě (viz bod 5.3).

U dětí léčených chinolony bylo pozorováno poškození kloubů, ale nebyl hlášen žádný případ onemocnění kloubů související s expozicí *in utero*.

Jako preventivní opatření se upřednostňuje vyhnout se podávání pefloxacinu během těhotenství.

Kojení

Pefloxacin se ve vysoké míře vylučuje do mateřského mléka (75 % sérové koncentrace).

Vzhledem k potenciálnímu riziku artikulárního poškození má být kojení během podávání pefloxacinu přerušeno.

Fertilita

Při supratherapeutických dávkách způsobuje perorálně podávaný pefloxacin poškození spermatogeneze u potkanů a psů. U potkanů však nebyly zaznamenány účinky na reprodukční chování (družení a fertilita). Ohledně lidské fertility nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být informováni o možnosti výskytu neurologických nežádoucích účinků a poučeni, že při výskytu těchto nežádoucích účinků nemají řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost výskytu nežádoucích účinků pochází z klinických studií (a literatury). Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly insomnie, gastralgie, nauzea, zvracení, urtikarie, artralgie a myalgie. Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou pancytopenie, anafylaktický šok, křeče, Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom, zhoršení myastenie gravis, ruptura šlachy a akutní renální selhání.

Třídy orgánových systému	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)
Poruchy krve a lymfatického systému		Eozinofilie	Trombocytopenie		Anémie, leukopenie, pancytopenie
Poruchy imunitního systému					Angioedém, anafylaktický šok (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému*	Insomnie	Závratě, bolesti hlavy	Halucinace, podrážděnost		Zmatenost, křeče (viz bod 4.4), dezorientace, intrakraniální hypertenze (zejména u mladých pacientů po prodlouženém podávání pefloxacinu, ve většině případů s příznivým výsledkem po přerušení léčby a nasazení adekvátní léčby), myoklonie, noční můry, parestezie, sensorická nebo senzomotorická periferní neuropatie (viz bod 4.4), agravace myastenien (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Gastralgie, nauzea, zvracení	Průjem	Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení hladin aminotransferáz, alkalických fosfatáz, bilirubinémie		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Urtikarie	Fotosenzitivita (viz bod 4.4)	Erytém, pruritus		Vaskulární purpura, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň *	Artralgie, myalgie				Tendinitida, ruptura šlachy (viz body 4.3 a 4.4), kloubní efuze
Poruchy ledvin a močových cest				Akutní renální selhání	

Poruchy metabolismu a výživy					Hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)
------------------------------	--	--	--	--	-----------------------------------

*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 a neuralgií, únava, psychiatrické příznaky (včetně poruch spánku, úzkosti, panických atak, deprese a sebevražedných myšlenek), poruchy paměti a koncentrace, poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu (viz bod 4.4).

U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/ nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V případě akutního předávkování má být pacient pečlivě sledován a má mu být poskytnuta podpůrná léčba. Hemodialýza není při eliminaci chinolonů z organismu účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: chinolonová antibakteriální léčiva.

ATC kód: J01MA03

Pefloxacin je látka s antimikrobiálními účinky ze skupiny syntetických fluorochinolonů.

Mezi mikroorganismy citlivé na pefloxacin (MIC < 1 µg/ml) patří:

Escherichia coli, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, indol pozitivní *Proteus*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Mezi mikroorganismy se střední citlivostí (1 µg/ml < MIC < 4 µg/ml) patří:

streptokoky, pneumokoky, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Clostridium perfringens*, *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*.

Mezi rezistentní mikroorganismy (MIC > 4 µg/ml) patří:

gramnegativní anaeroby, spirochety, *Mycobacterium tuberculosis*.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku je založen na inhibici replikace bakteriální DNA. Pefloxacin inhibuje replikaci bakteriální DNA prostřednictvím inhibice topoisomérázy II (DNA gyrázy), která je zodpovědná za degradaci DNA. Gyráza je důležitý bakteriální enzym, který je složen ze dvou podjednotek A a dvou podjednotek B. DNA gyráza katalyzuje proces navíjení do negativní superhelikální struktury kovalentně vázané cirkulární chromozomální a plasmidové molekuly DNA, která je uložena v bakteriální buňce.

Předpokládá se, že pefloxacin, podobně jako jiné chinolony, může být specificky vázán na DNA a komplex DNA gyrázy a nejen na samotnou DNA gyrázu.

Chinolony rovněž inhibují topoisomerasu IV, která je strukturálně podobná DNA gyráze. Nicméně zatím není prokázáno, zda se tato inhibice rovněž podílí na antimikrobiálním účinku chinolonů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Z gastrointestinálního ústrojí se po perorální aplikaci pefloxacinu resorbuje přibližně 90 % podané dávky během 20 minut. Po perorální aplikaci jednorázové dávky 200 mg nebo 400 mg pefloxacinu dosahují u zdravých dobrovolníků vrcholové plazmatické koncentrace hodnot 2,5 a 4,3 µg/ml, a to za 1-1,5 hod. po podání.

Poločas eliminace je 10,5 hod.

Při opakované perorální aplikaci pefloxacinu v dávce 400 mg dvakrát denně bylo dosaženo vrcholových sérových koncentrací od 7,9 do 10 µg/ml a minimálních sérových koncentrací po 48 hodinách léčby před aplikací další dávky 3,8 µg/ml. Eliminační poločas se prodloužil na 12,3 hod.

Farmakokinetické parametry perorálně podaného pefloxacinu jsou stejné jako při intravenózní aplikaci. Po opakované i.v. aplikaci 400 mg pefloxacinu zdravým dobrovolníkům jedenkrát nebo dvakrát denně dosahovaly vrcholové sérové koncentrace hodnot 5,8 µg/ml ihned po intravenózní aplikaci a minimální sérové koncentrace 12 hodin po aplikaci dosahovaly hodnot 1,49 µg/ml. Po desáté dávce byly zjištěné hodnoty průměrných vrcholových koncentrací 9,55 µg/ml a hodnoty průměrných minimálních koncentrací 4,22 µg/ml.

Eliminační poločas je 11 hodin, po opakované aplikaci se prodlužuje na 15 hodin.

Jak při perorální, tak při intravenózní aplikaci byla pozorována určitá kumulace pefloxacinu.

Pefloxacin je spolu s jeho metabolity z 31-59 % vylučován ledvinami a je částečně reabsorbován v renálních tubulech. Renální clearance je celkově nízká a závislá na dávce. Pohybuje se od 7,5 do 21,9 ml/min.

Pefloxacin a jeho metabolity jsou vylučovány během 48 hodin po aplikaci.

Přibližně 20-30 % pefloxacinu a jeho metabolitů je vylučováno žlučí. Pefloxacin dosahuje během 12 hodin po aplikaci perorální dávky 400 mg ve žluči koncentrací 83 µg/ml.

Vazba na plazmatické bílkoviny se pohybuje od 20 do 30 %. Distribuční objem je 1,7 l/kg.

Plocha pod časově-koncentrační křivkou je 29,5 µg/ml/hod.

Pefloxacin velmi dobře proniká do tkání a tělesných tekutin.

Pefloxacin je metabolizován v játrech nejméně na 5 metabolitů, ze kterých mohou být 4 prokázány v moči. Dva nejvýznamnější metabolity pefloxacinu jsou N-oxid pefloxacinu, který má minimální vlastní antimikrobiální aktivitu a N-demethylpefloxacin, který má vlastní antimikrobiální aktivitu.

U pacientů s normálními renálními a hepatálními funkcemi je přibližně polovina aplikované dávky vyloučena močí v nezměněné formě a ve formě dvou hlavních metabolitů. Do žluči je pefloxacin vylučován jednak v nezměněné formě, jednak ve formě glukuronidu a N-oxidu. Nezměněný pefloxacin a jeho dva hlavní metabolity jsou prokazatelné v moči za 48 hodin po podání a mírná antimikrobiální aktivita je prokazatelná do pátého dne po podání.

Porucha renálních funkcí neovlivňuje plazmatické koncentrace pefloxacinu a biologický poločas není rovněž změněn.

U pacientů s poruchou jaterních funkcí je plazmatická clearance pefloxacinu výrazně snížena a biologický poločas je prodloužen. Močí je vylučováno větší množství pefloxacinu v nezměněné formě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Studie hodnotící akutní toxicitu pefloxacinu po intravenózní a perorální aplikaci u myší, potkanů a králíků ukázaly minimální akutní toxicitu. U myší byla LD 50 1000 mg/kg po perorálním podání a 255 mg/kg po intravenózním podání. U potkanů 2 400 mg/kg po perorálním podání a 300 mg/kg po intravenózním podání.

Chronická toxicita

Dlouhodobé studie (12měsíční) neukázaly u psů žádné abnormality při podání dávek 25 a 50 mg/kg. Vyšší dávka (100 mg/kg) způsobovaly zakalení čoček, různá testikulární poškození a eroze na kloubních chrupavkách u mladých zvířat.

Mutagenita, kancerogenita a poruchy spermatogeneze

Mnohé *in vitro* a *in vivo* testy ukázaly, že pefloxacin nemá žádné **mutagenní a genotoxické účinky**.

Dvouletá studie **kancerogenity** ukázala vzrůst výskytu benigních tumorů, ale ne maligních tumorů.

Fertilita a reprodukce

Studie prokázaly, že denní dávky do 400 mg/kg neprokazují **teratogenní efekt**.

Dávky do 100 mg/kg nezměnily fertilitu u samic potkanů.

Přestože pefloxacin prochází placentou, nebyly prokázány signifikantní fetální malformace v souvislosti s podáním pefloxacinu u potkanů a králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: monohydrát laktosy, povidon, kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, mastek.

Potahová vrstva tablety: makrogol 400, karnaubský vosk, oxid titaničitý (E 171), mastek, hypromelosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Přípravek nesmí být použit po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr

Velikost balení: 10 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovinsko.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/302/89-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 12. 1989

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 05. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 3. 2025