

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Avelox 400 mg/250 ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahev nebo jeden infuzní vak s 250 ml obsahuje moxifloxacinum 400 mg (jako moxifloxacinum hydrochloridum).

Jeden ml obsahuje moxifloxacinum 1,6 mg (jako moxifloxacinum hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem: 250 ml infuzního roztoku obsahuje 787 mg (34 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Avelox je indikován k léčbě:

- komunitní získané pneumonie (CAP),
- komplikovaných infekcí kůže a kožních struktur (cSSSI).

Moxifloxacin může být však použit pouze v případě, kdy použití antibiotik běžně doporučovaných k iniciální léčbě těchto infekcí není považováno za vhodné.

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 400 mg moxifloxacinu, infuzí, jednou denně.

Iniciální intravenózní léčba by měla být nahrazena perorální léčbou, spočívající v podávání 400 mg moxifloxacinu ve formě tablet, jakmile je to klinicky indikováno.

V rámci klinických studií byla většina pacientů převedena z intravenózní léčby na léčbu perorální během 4 dnů (CAP) nebo 6 dnů (cSSSI). Doporučená celková délka intravenózní a perorální léčby je 7-14 dnů pro CAP a 7-21 dnů pro cSSSI.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s mírnou až závažnou renální poruchou nebo u pacientů na dlouhodobé dialýze (tj. hemodialýze) a na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze není třeba žádná úprava dávkování (více podrobností viz bod 5.2).

Dostatečné množství údajů o podávání pacientům se sníženou funkcí jater není k dispozici (viz bod 4.3).

Jiné speciální skupiny pacientů

Starší pacienti a pacienti s nízkou tělesnou hmotností nevyžadují žádnou úpravu dávkování.

Pediatrická populace

Podání moxifloxacinu dětem a dospívajícím, kteří jsou v růstu, je kontraindikováno. Účinnost a bezpečnost moxifloxacinu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena (viz bod 4.3).

Způsob podání

K intravenóznímu podání; **konstantní infuzí v délce trvání minimálně 60 minut** (viz také bod 4.4).

Jestliže je to z lékařského hlediska vhodné, může být infuzní roztok podáván za pomoci T-hadičky, společně s kompatibilními infuzními roztoky (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

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

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

- vrozeným nebo získaným prodloužením QT
- poruchami elektrolytů, zvláště u pacientů s neupravenou hypokalemií
- klinicky významnou bradykardií
- klinicky významným srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory
- se symptomatickými arytmiemi v anamnéze

Moxifloxacin se nesmí používat současně s jinými léky, které prodlužují QT interval (viz také bod 4.5).

Pro omezené množství klinických údajů je moxifloxacin také kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) a u pacientů se zvýšenou hladinou transamináz > 5 násobek ULN (Upper limit of Normal, tj. horní hranice normálu).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Moxifloxacin se nemá používat u pacientů, u nichž se v minulosti při použití přípravků obsahujících chinolon nebo fluorochinolon vyskytly závažné nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Léčba moxifloxacinem má být u těchto pacientů zahájena pouze tehdy, pokud neexistují žádné jiné možnosti léčby a po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika (viz také bod 4.3).

Užitek léčby moxifloxacinem, především u infekcí s nízkým stupněm závažnosti, by měl být zvážen na základě informací obsažených v bodě zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Prodloužení QTc intervalu a případné, s QTc prodloužením spojené, stavy

Prokázalo se, že moxifloxacin u některých pacientů způsobuje prodloužení QTc intervalu na elektrokardiogramu. Rozsah prodloužení QT intervalu může být zvětšen následkem zvýšení plazmatické koncentrace, ke kterému došlo v důsledku rychlé intravenózní infuze. Proto by doba infuze neměla být kratší než doporučených 60 minut a doporučená dávka 400 mg jednou denně by neměla být překročena. Více informací naleznete níže a v bodech 4.3 a 4.5.

Léčba moxifloxacinem musí být ukončena, jestliže se v jejím průběhu objeví známky nebo symptomy, které by mohly být způsobeny srdeční arytmií, a to jak doprovázené, tak nedoprovázené změnami na EKG.

U pacientů s predispozicí k srdečním arytmiím (např. akutní ischemií myokardu) musí být moxifloxacin vzhledem ke zvýšenému riziku vývoje ventrikulárních arytmií (včetně torsade de pointes) a srdeční zástavy užíván s opatrností. Viz také body 4.3 a 4.5.

U pacientů, kteří užívají léky, jež mohou snižovat hladinu draslíku, musí být moxifloxacin užíván s opatrností. Viz také body 4.3 a 4.5.

U pacientů, kteří užívají léky, jež jsou spojované s klinicky signifikantní bradykardií, musí být moxifloxacin užíván s opatrností. Viz také bod 4.3.

Ženy a starší pacienti mohou být po podání moxifloxacinu více náchylní k prodloužení QT, proto je doporučována zvýšená opatrnost.

Hypersenzitivita/alergické reakce

Po fluorochinolonech včetně moxifloxacinu byl zaznamenán výskyt hypersenzitivních a alergických reakcí i po prvním podání. Anafylaktická reakce může progredovat a přecházet do život ohrožujícího šokového stavu i po prvním podání léku. V případech klinických projevů závažné hypersenzitivní reakce je nevyhnutelně léčbu moxifloxacinem přerušit a začít vhodnou léčbu (např. léčbu šokového stavu).

Vážné onemocnění jater

Při léčbě moxifloxacinem byly zaznamenány případy fulminantní hepatitidy, potenciálně vedoucí až k život ohrožujícímu selhání jater (včetně fatálních případů) (viz bod 4.8). Pacienti by měli být poučeni, aby v případě, kdy se u nich projeví symptomy fulminantního jaterního onemocnění (jako jsou rychle se rozvíjející astenie spojená se žloutenkou, tmavá moč, zvýšená krvácivost nebo hepatická encefalopatie), vyhledali svého lékaře před tím, než budou pokračovat v léčbě.

Pokud se objeví symptomy jaterní dysfunkce, musí být provedeny jaterní testy/vyšetření.

Závažné kožní reakce

Při léčbě moxifloxacinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN: známé též jako Lyellův syndrom), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování tohoto léčivého přípravku mají být pacienti poučeni o znamkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, je nutné moxifloxacin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při používání moxifloxacinu rozvinula závažná reakce jako SJS, TEN, AGEP nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba moxifloxacinem již nikdy znovu zahajovat.

Pacienti s predispozicí ke křečím

Chinolony jsou známým spouštěčem křečí. U pacientů s poruchami CNS, kteří mají predispozice ke křečím nebo se u nich vyskytují další rizikové faktory, které mohou vést k záchvatům nebo ke snížení prahu pro vznik záchvatů křečí, se musí tyto léky užívat s opatrností. V případě záchvatu musí být léčba moxifloxacinem ukončena a je také třeba učinit vhodná opatření.

Dlouhotrvající, zneschopňující a potenciálně ireverzibilní závažné nežádoucí účinky léčiva

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

Periferní neuropatie

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly hlášeny případy senzoričké nebo senzomotorické polyneuropatie, vedoucí k parestezii, hypestezii, dysestezii nebo slabosti. Pacienti léčení moxifloxacinem, mají být poučeni, aby před pokračováním léčby informovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou symptomy neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, necitlivost nebo slabost, aby tak předešli vzniku potenciálně ireverzibilního stavu (viz bod 4.8).

Psychiatrické reakce

Dokonce již po prvním podání chinolonů, včetně moxifloxacinu, se mohou vyskytnout psychiatrické reakce. Ve velmi vzácných případech mohou deprese a psychotické reakce vést až k sebevražedným myšlenkám a sebepoškozujícímu chování jako je pokus o sebevraždu (viz bod 4.8). V případě, že se u pacienta takové reakce vyskytnou, musí být léčba moxifloxacinem ukončena a je také třeba učinit vhodná opatření. Opatrnost je doporučována při podávání moxifloxacinu psychotickým pacientům nebo pacientům s psychiatrickým onemocněním.

Výskyt průjmu (včetně kolitidy) ve spojení s užíváním antibiotik

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

Pacienti s myasthenia gravis

U pacientů s myasthenia gravis se musí moxifloxacin podávat s opatrností, jelikož by se mohly zhoršit příznaky tohoto onemocnění.

Tendinitida a ruptura šlachy

Tendinitida a ruptura šlachy (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již do 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony; jejich výskyt byl hlášen dokonce až několik měsíců po ukončení léčby. Riziko tendinitidy a ruptury šlachy se zvyšuje u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů po transplantaci solidních orgánů a u pacientů léčených současně kortikosteroidy. Z tohoto důvodu je třeba se souběžnému podávání kortikosteroidů vyhnout.

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

Aneurysma a disekce aorty a regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty, zejména u starších pacientů, a aortální a mitrální regurgitace po podání 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 s 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 Ehlersův-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom, Behçetův syndrom, hypertenze, revmatoidní artritida) nebo dále

- k aneurysmatu a disekci aorty (např. cévních onemocnění, jako je Takayasuova arteritida 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.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Starší pacienti s poruchou ledvin, kteří nejsou schopni dodržet adekvátní příjem tekutin, by měli užívat moxifloxacin s opatrností, jelikož dehydratace zvyšuje riziko renálního selhání.

Poruchy zraku

Při zhoršení zraku nebo při zaznamenání jakýchkoliv účinků léčivého přípravku na oči je třeba okamžitě vyhledat očního lékaře (viz body 4.7 a 4.8).

Dysglykemie

Stejně jako u všech chinolonů byly hlášeny poruchy glykemie zahrnující hypoglykémii a hyperglykémii (viz bod 4.8), obvykle u pacientů s diabetem mellitem, kteří jsou souběžně léčeni perorálním hypoglykemikem (např. glibenklamidem) nebo inzulinem. Byly hlášeny případy hypoglykemického kómatu. U pacientů s diabetem mellitem se doporučuje pečlivé sledování glykemie.

Prevence výskytu fotosenzitivních reakcí

Ukázalo se, že chinolony způsobují u pacientů vznik fotosenzitivních reakcí. Avšak ve studiích vykázal moxifloxacin pouze nižší riziko v indukcii fotosenzitivity. Nicméně pacienti by měli být poučeni, aby se v průběhu léčby moxifloxacinem vyhýbali expozici UV záření nebo extenzivnímu a/nebo silnému slunečnímu záření (viz bod 4.8).

Pacienti s nedostatkem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy

Pacienti s rodinnou anamnézou nebo s momentálním nedostatkem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy jsou při léčbě chinolony náchylní k hemolytickým reakcím. Proto se těmto pacientům musí moxifloxacin podávat s opatrností.

Zánět periarteriálních tkání

Infuzní roztok moxifloxacinu je určen pouze k intravenóznímu podání. Intraarteriálního podání je třeba se vyvarovat, a to proto, že v rámci preklinických studií byl po podání infuze touto cestou prokázán zánět periarteriálních tkání.

Pacienti s určitými typy zánětu kůže a kožních struktur (cSSSI)

Pro léčbu závažných infekcí u popálenin, fasciitid a infekcí diabetické nohy s osteomyelitidou nebyla klinická účinnost moxifloxacinu stanovena.

Interference s biologickými testy

Léčba moxifloxacinem může interferovat s kulturačním vyšetřením na *Mycobacterium* spp., protože může dojít k potlačení růstu bakterií, což může vést k falešně negativním výsledkům u pacientů, kteří současně užívají moxifloxacin.

Pacienti s infekcemi způsobenými MRSA

K léčbě infekcí způsobených MRSA (methicilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*) se moxifloxacin nedoporučuje. V případě podezření nebo prokázání infekce způsobené MRSA musí být zahájena léčba pomocí vhodných antibiotik (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

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

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 787 mg (přibližně 34 mmol) sodíku v jedné infuzní lahvi/vaku s 250 ml infuzního roztoku, což odpovídá 39,35 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s léčivými přípravky

Při současném podávání moxifloxacinu a dalších léčivých přípravků, které prodlužují QT interval, není možno vyloučit zesílení účinku na prodloužení QT intervalu. To může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií, včetně torsade de pointes. Proto je kontraindikováno současné podávání moxifloxacinu a těchto léčivých přípravků (viz také bod 4.3):

- antiarytmika třídy IA (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid),
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- antipsychotika (např. fenotiaziny, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid),
- tricyklická antidepresiva,
- některá antibiotika (sachinavir, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika zvláště halofantrin),
- některá antihistaminika (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- a dalších (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

U pacientů užívajících přípravky, které mohou snižovat hladinu draslíku v krvi (např. kličková diuretika a diuretika thiazidového typu, laxativa a klystýr (ve vysokých dávkách), kortikosteroidy, amfotericin B) nebo které jsou spojovány s klinicky významnou bradykardií, musí být moxifloxacin používán s opatrností.

Po opakovaném podání zdravým dobrovolníkům moxifloxacin zvyšoval C_{max} digoxinu přibližně o 30 % bez účinku na AUC a minimální koncentrace. Při současné aplikaci s digoxinem není třeba zvláštní opatrnosti.

V rámci studií vykonaných u dobrovolníků s diabetem vyústilo současné podání moxifloxacinu a glibenklamidu v přibližně 21% snížení maximální koncentrace glibenklamidu v plazmě. Kombinace glibenklamidu a moxifloxacinu může teoreticky vést k mírné a přechodné hyperglykemii. I přes pozorované farmakokinetické změny glibenklamidu nebyly zaznamenány změny farmakodynamických parametrů (glukóza v krvi a inzulin). Nebyly tedy pozorovány žádné klinicky významné interakce mezi moxifloxacinem a glibenklamidem.

Změny v INR

Ve velkém počtu případů se u pacientů užívajících antibiotika (zvláště fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, kotrimoxazol a některé cefalosporiny) projevila zvýšená aktivita perorálních antikoagulancií. Infekce, zánětlivé stavy, věk a celkový stav pacienta se jeví jako rizikové faktory. Za těchto podmínek je obtížné hodnotit, zda poruchy INR (international normalised ratio) způsobují infekce nebo antibiotická léčba. Jako preventivní opatření by se INR měl mnohem častěji monitorovat. Pokud je to nevyhnutelné, dávka perorálních antikoagulancií by se měla vhodně upravit.

Klinické studie ukázaly, že nedochází k žádným interakcím při současném podání moxifloxacinu s: ranitidinem, probenecidem, perorálními kontraceptivy, doplňky stravy obsahujícími vápník, parenterálně aplikovaným morfinem, teofylinem, cyklosporinem nebo itrakonazolem.

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

Interakce s jídlem

Moxifloxacin nevykazuje žádné klinicky relevantní interakce s jídlem, a to ani s mléčnými výrobky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost moxifloxacinu v těhotenství u lidí nebyla hodnocena. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známé potenciální riziko u lidí. U nedospělých zvířat, kterým byly v rámci studií podány fluorochinolony, bylo pozorováno poškození chrupavek velkých kloubů, dále bylo také po podání některých fluorochinolonů pozorováno reverzibilní poškození kloubů u dětí. Těhotné ženy proto moxifloxacin užívat nesmějí (viz bod 4.3).

Kojení

Nejsou dostupné žádné údaje o podání moxifloxacinu kojícím ženám. Preklinické údaje uvádějí, že se moxifloxacin v malém množství uvolňuje do mateřského mléka. Vzhledem k nedostatku údajů u lidí a vzhledem k tomu, že stejně jako u jiných fluorochinolonů bylo prokázáno, že moxifloxacin působí poškození chrupavky nosných kloubů u nedospělých zvířat, je kojení během užívání moxifloxacinu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie na zvířatech neodhalily poruchu fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv moxifloxacinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně fluorochinolony, včetně moxifloxacinu, mohou narušit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje vzhledem k reakcím centrální nervové soustavy (např. závratě; akutní přechodná ztráta zraku, viz bod 4.8), dále se může vyskytnout akutní a krátkodobá ztráta vědomí (synkopa, viz bod 4.8). Pacientům by se mělo doporučit, aby před řízením motorových vozidel a obsluhou strojů zjistili, jak reagují na moxifloxacin.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky založené na klinických studiích po perorálním nebo intravenózním podání (pouze intravenózní, sekvenční (IV/perorální) a perorální podání) denní dávky 400 mg moxifloxacinu v systémovém použití a odvozené z postmarketingového sledování, rozlišené dle frekvence:

Kromě nevolnosti a průjmu byl výskyt všech nežádoucích účinků nižší než 3%.

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvence jsou definovány následovně:

- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Superinfekce vzniklá díky bakteriální nebo mykotické rezistenci – např. orální nebo vaginální kandidóza				
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytémie Krevní eozinofilie Proloužený protrombinový čas/ zvýšené INR		Zvýšená hladina protrombinu/ snížené INR Agranulocytóza Pancytopenie	
Poruchy imunitního systému		Alergická reakce (viz bod 4.4)	Anafylaxe (velmi vzácně zahrnující život ohrožující šok) (viz bod 4.4) Alergický edém/angioedém (včetně laryngeálního potenciálně život ohrožujícího edému,) (viz bod 4.4)		
Endokrinní poruchy				Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglykemické kóma	
Psychiatrické poruchy*		Anxieta Psychomotorický neklid/agitace	Emoční labilita Deprese (ve velmi vzácných případech potenciálně kulminuje v sebepoškozující chování, jako například sebevražedné představy/myšlenky nebo pokusy o sebevraždu, viz bod	Depersonalizace Psychotické reakce (potenciálně kulminující v sebepoškozující chování, jako například sebevražedné představy/myšlenky nebo pokusy o sebevraždu, viz	

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
			4.4) Halucinace Delirium	bod 4.4)	
Poruchy nervového systému*	Bolesti hlavy Závratě	Parestezie/Dysestezie Poruchy chuti (včetně ageuzie ve velmi vzácných případech) Zmatenost a dezorientace Poruchy spánku (převážně insomnie) Tremor Vertigo Somnolence	Hypestezie Poruchy čichu (včetně anosmie) Abnormální snění Porucha koordinace (včetně poruchy držení těla zvláště kvůli závratím nebo vertigu) Záchvaty (včetně grand mal křečí) (viz část 4.4) Porucha pozornosti Porucha řeči Amnezie Periferní neuropatie a polyneuropatie	Hyperestezie	
Poruchy oka*		Zrakové poruchy včetně diplopie a rozmazaného vidění (zvláště během nežádoucích účinků CNS) (viz bod 4.4)	Fotofobie	Přechodná ztráta zraku (obzvláště během reakcí CNS, viz body 4.4 a 4.7) Uveitida a akutní bilaterální transiluminace duhovky (viz bod 4.4)	
Poruchy ucha a labyrintu*			Tinnitus Poškození sluchu včetně hluchoty (obvykle reverzibilní)		
Srdeční poruchy**	QT prolongace u pacientů s hypokalemií (viz body 4.3 a 4.4)	QT prolongace (viz bod 4.4) Palpitace Tachykardie Atriální fibrilace Angina pectoris	Ventrikulární tachyarytmie Synkopa (tj. akutní a krátkodobá ztráta vědomí)	Nespecifické arytmie Torsade de Pointes (viz bod 4.4) Srdeční zástava (viz bod 4.4)	
Cévní poruchy**		Vazodilatace	Hypertenze Hypotenze	vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe (včetně astmatických potíží)			

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Gastrointestinální a abdominální bolesti Průjem	Snížení chuti k jídlu a snížení příjmu potravy Konstipace Dyspepsie Flatulence Gastritida Zvýšené amylázy	Dysfagie Stomatitida Antibiotiky vyvolaná kolitida (a to včetně pseudomembranózní kolitidy, ve velmi vzácných případech spojené s život ohrožujícími komplikacemi) (viz bod 4.4)		
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení transamináz	Poškození jater (včetně zvýšení LDH) Zvýšení bilirubinu Zvýšení gamma-glutamyl-transferázy Zvýšení krevní alkalické fosfatázy	Žloutenka Hepatitida (převážně cholestatická)	Fulminantní hepatitida potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater (včetně fatálních případů, viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus Vyrážka Kopřivka Suchá kůže		Bulózní kožní reakce jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (potenciálně život ohrožující, viz bod 4.4)	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4) Fixní lékový exantém Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*		Artralgie Myalgie	Záněty šlach (viz bod 4.4) Svalové křeče Svalové záškuby Svalová slabost	Ruptura šlach (viz bod 4.4) Artritida Svalová rigidita Exacerbace příznaků myasthenia gravis (viz bod 4.4)	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Dehydratace	Poškození ledvin (včetně zvýšení BUN a kreatininu) Renální selhání (viz bod 4.4)		

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Reakce v místě injekce a infuze	Pocit indispozice (převážně astenie nebo únava) Bolestivé stavy (včetně bolesti zad, hrudníku, pánve a končetin) Pocení (Trombo-) flebitida v místě infuze	Edém		

*V souvislosti s podáváním chinolonů a fluorochinolonů byly v některých případech bez ohledu na preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácné případy dlouhotrvajících (až měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících několik, někdy vícečetných tříd orgánových systémů a smyslů (včetně účinků, jako jsou tendinitida, ruptura šlachy, artralgie, bolest končetin, poruchy chůze, neuropatie spojené s parestezií, deprese, únava, poruchy paměti, poruchy spánku a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu (viz bod 4.4).

**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).

Dále uvedené nežádoucí účinky měly vyšší četnost výskytu u podskupiny pacientů, kteří podstoupili intravenózní léčbu a podstoupili, nebo nepodstoupili následnou perorální léčbu:

Často: Zvýšení gamma-glutamyl-transferázy

Méně často: Ventrikulární tachyarytmie, hypotenze, otok, antibiotiky vyvolaná kolitida (a to včetně pseudomembranózní kolitidy, ve velmi vzácných případech spojené s život ohrožujícími komplikacemi, viz bod 4.4), záchvaty křečí (včetně grand mal křečí) (viz bod 4.4), halucinace, poškození ledvin (včetně zvýšení BUN a kreatininu), renální selhání (viz bod 4.4)

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Po náhodném předávkování se nedoporučují žádná specifická opatření. V případě náhodného předávkování musí být léčeny symptomy. Vzhledem k možnosti prodloužení QT intervalu by mělo být monitorováno EKG. Současné podání živočišného uhlí s 400 mg perorálně nebo intravenózně podávaného moxifloxacinu snižuje systémovou dostupnost léku o více než 80 % po perorálním nebo 20 % po intravenózním podání přípravku. Časné užití živočišného uhlí v době absorpce léku může zabránit nadměrnému zvýšení systémové expozice moxifloxacinu v případě předávkování po perorálním podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: fluorochinolonové chemoterapeutikum, ATC kód: J01MA14

Mechanismus účinku

Moxifloxacin inhibuje bakteriální topoizomerázy typu II (DNA gyrázu a topoizomerázu IV), které jsou nezbytné k replikaci bakteriální DNA, transkripci a opravám.

PK/PD

Ukázalo se, že u fluorochinolonů je míra schopnosti zabít bakterie závislá na jejich koncentraci. Výsledky farmakodynamické studie fluorochinolonů prováděné se zvířecím modelem infekcí a studií u lidí ukazují, že je účinnost dána především poměrem AUC₂₄/MIC.

Mechanismus rezistence

Rezistence na fluorochinolony se může vyvinout díky mutacím DNA gyrázy a topoizomerázy IV. Další mechanismy mohou zahrnovat zvýšení aktivity efluxních pump, impermeabilitu a ochranu DNA gyrázy zajišťovanou proteiny. Mezi moxifloxacinem a dalšími fluorochinolony je třeba očekávat zkříženou rezistenci. Aktivita moxifloxacinu není ovlivněna mechanismy rezistence, které jsou specifické pro jiné skupiny antibiotik.

Hraniční hodnoty

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

Organismus	Citlivost	Rezistence
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Hraniční hodnoty druhově nevztažené*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Hraniční hodnoty druhově nevztažené byly určeny hlavně na základě farmakokinetických a farmakodynamických údajů a jsou nezávislé na MIC specifického pro druh. Jsou použitelné pro druhy, pro které nebyly stanoveny druhově specifické hraniční hodnoty a nejsou určeny pro druhy, u kterých se ještě musí určit interpretační kritéria.

Mikrobiální citlivost

Výskyt 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
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Staphylococcus aureus</i> *+ <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus milleri</i> skupina* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> a <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (skupina A) <i>Streptococcus viridans</i> skupina (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>„Jiné“ mikroorganismy</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Druhy, u kterých se může vyskytnout získaná rezistence:
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
V podstatě rezistentní mikroorganismy
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktivita byla úspěšně prokázána v klinických studiích. +U <i>S. aureus</i> rezistentní na methicilin je vysoká pravděpodobnost rezistence na fluorochinolony. Pro <i>S. aureus</i> rezistentní na methicilin byl zaznamenán > 50% výskyt rezistence na moxifloxacin. #Kmeny produkující ESBL jsou obvykle rezistentní na fluorochinolony.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost

Po podání jednotlivé dávky 400 mg moxifloxacinu během infuze trvající 1 hodinu byla na konci infuze zjištěna nejvyšší plazmatická koncentrace přibližně 4,1 mg/l, tato koncentrace je přibližně o 26 % vyšší oproti hodnotě zjištěné po perorálním podání (3,1 mg/l). AUC po intravenózním podání dosahuje hodnoty přibližně 39 mg.h/l, tato hodnota je jen o málo vyšší než hodnota pozorovaná po perorálním podání (35 mg.h/l), což je v souladu s biologickou dostupností, která je přibližně 91 %.

Úprava dávky intravenózně podávaného moxifloxacinu není nutná vzhledem k věku a pohlaví pacienta.

Farmakokinetika je lineární při perorálním podání jedné dávky v rozsahu 50 - 1200 mg, při jednorázovém intravenózním podání dávky až do výše 600 mg a při podávání dávky 600 mg jednou denně po dobu 10 dní.

Distribuce v organismu

Moxifloxacin se velmi rychle distribuuje do extravaskulárního prostoru. Po dávce 400 mg je distribuční objem v rovnovážném stavu (Vss) asi 2 l/kg. *In vitro* a *ex vivo* experimenty ukázaly vazbu na proteiny přibližně 40 – 42 % nezávisle na koncentraci léčivého přípravku. Moxifloxacin se váže převážně na sérový albumin.

Nejvyšší koncentrace 5,4 mg/kg a 20,7 mg/kg (geometrický průměr) byly zjištěny v čase 2,2 hodiny po perorálním podání dávky v bronchiální sliznici a tekutině epitelální výstelky. Odpovídající maximální koncentrace v alveolárních makrofázích dosáhla hodnoty 56,7 mg/kg. V tekutině puchýře byla po 10 hodinách po intravenózním podání zjištěna koncentrace 1,75 mg/l. Po podání intravenózní dávky byl v intersticiální tekutině zjištěn podobný koncentračně časový profil nevázané látky jako v plazmě, nejvyšší koncentrace nevázané látky 1,0 mg/ml (geometrický průměr) byla zjištěna přibližně v čase 1,8 hodiny po podání intravenózní dávky.

Biotransformace

Moxifloxacin prochází fází II biotransformace a je vylučován renálními (přibližně 40 %) a žlučovými/fekálními (přibližně 60 %) cestami v nezměněné podobě a dále také jako thiosloučenina (M1) a glukuronid (M2). M1 a M2 jsou jediné metabolity významné u lidí, oba jsou mikrobiologicky neaktivní.

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

Eliminace

Moxifloxacin je eliminován z plazmy s průměrným terminálním poločasem přibližně 12 hodin. Průměrná zjevná celková tělesná clearance po 400 mg dávce je v rozmezí 179 až 246 ml/min. Po dávce 400 mg se vylučovalo močí přibližně 22 % moxifloxacinu a stolicí přibližně 26 %, celkově asi 96 % léčivého přípravku podaného intravenózně. Renální clearance činí asi 24 - 53 ml/min, což svědčí pro částečnou tubulární reabsorpci léku v ledvinách. Současné podávání moxifloxacinu s ranitidinem nebo probenecidem nemá vliv na renální clearance moxifloxacinu.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických studií dosud provedených u pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A, B) není možné určit, jestli existují rozdíly ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Porucha funkce jater byla spojená se zvýšenou expozicí M1 v plazmě, zatímco expozice samotným lékem byla srovnatelná s expozicí u zdravých dobrovolníků. V klinické praxi nejsou dostatečné zkušenosti s používáním moxifloxacinu u pacientů s poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V rámci konvenčních studií s moxifloxacinem byla u hlodavců i nehlodavců pozorovaná hematotoxicita i hepatotoxicita. U opic byly pozorovány účinky toxického působení na CNS. Tyto účinky se projevují po podání vysokých dávek moxifloxacinu nebo po dlouhodobé léčbě.

U psů vysoké perorální dávky (≥ 60 mg/kg) vedly k plazmatické koncentraci ≥ 20 mg/l, která vyvolala změny na elektroretinogramu a v ojedinělých případech i atrofii retiny.

Po podání moxifloxacinu (45 mg/kg) v podobě injekčního bolusu byly většinou pozorovány projevy systémové toxicity, tyto projevy však nebyly pozorovány, když byl moxifloxacin (40 mg/kg) podáván v podobě pomalé infuze po dobu 50 minut.

Po intraarteriální injekci byly pozorovány zánětlivé změny postihující také měkké periarteriální tkáň, z toho vyplývá, že intraarteriálního podání moxifloxacinu je třeba se vyvarovat.

Moxifloxacin vykazoval genotoxicitu v *in vitro* testech na bakteriích a savčích buňkách. V *in vivo* testech nebyly pozorované známky genotoxicity i přes skutečnost, že byly použity velmi vysoké dávky moxifloxacinu. V rámci studií iniciace-propagace na potkanech nebyl zjištěn žádný důkaz kancerogenity moxifloxacinu.

Moxifloxacin *in vitro* vykazoval elektrofyziologické vlastnosti, které mohou mít za následek prodloužení QT intervalu, i když byly použity vysoké koncentrace.

Po intravenózním podání moxifloxacinu psům (30 mg/kg podávaných infuzí po dobu 15, 30 nebo 60 minut) bylo zřejmé, že míra prodloužení QT je závislá na rychlosti infuze, tzn., čím byla kratší doba infuze, tím byly zřetelnější projevy prodloužení QT intervalu. Žádné prodloužení QT intervalu nebylo pozorováno, když byla dávka 30 mg/kg podávána po dobu 60 minut.

Reprodukční studie prováděné na potkanech, králících a opicích ukazují, že moxifloxacin prochází placentou. Studie na potkanech (p.o. a i.v.) a opicích (p.o.) neprokázaly po podání moxifloxacinu ani teratogenitu ani poruchu plodnosti. U plodů králíků byl pozorován mírně zvýšený výskyt malformací obratlů a žeber, ale pouze při dávce 20 mg/kg i.v., která je již spojená s vážnou toxicitou pro březí samice. U opic a králíků se zvýšila incidence potratů, a to při plazmatických koncentracích jaké jsou běžné u lidí po podání terapeutické dávky.

O chinolonech je známo, že působí poškození chrupavky velkých kloubů u nedospělých zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

chlorid sodný
kyselina chlorovodíková 1 N (pro úpravu pH)
roztok hydroxidu sodného 2 N (pro úpravu pH)
voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Níže uvedené roztoky jsou inkompatibilní s roztokem moxifloxacinu:

chlorid sodný 10% roztok a 20% roztok
hydrogenuhličitan sodný 4,2% roztok a 8,4 % roztok.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedené v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

polyolefinový vak: 3 roky
skleněná lahev: 5 let
Použijte okamžitě po prvním otevření a/nebo naředění.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě nad 15 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyolefinové vaky s polypropylenovým výstupem v hliníkové folii. 250 ml balení jsou dodávána v kartonech po 5 a 12 vacích.

Bezbarvé skleněné lahve (typ II) s chlorobutylovou nebo brombutylovou pryžovou zátkou. 250 ml láhve jsou dodávány v balení po 1 lahvi a jako multibalení po 5 lahvích (5 lahví v jednom balení).

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento přípravek je určen pouze pro jedno použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Bylo zjištěno, že níže uvedené infuzní roztoky jsou kompatibilní s infuzním roztokem 400 mg moxifloxacinu:

voda na injekci, chlorid sodný 0,9%, chlorid sodný jednomolární, glukóza 5%/10%/40%, xylitol 20%, Ringerův roztok, směs roztoků laktátu sodného (Hartmannova roztoku, roztoku Ringer laktátu).

Infuzní roztok moxifloxacinu nesmí být podáván infuzí společně s jinými léčivými přípravky.

Nepoužívejte, jestliže jsou v roztoku patrné částice nebo zakalení.

Při uchovávání v chladu může dojít k precipitaci, která však při pokojové teplotě vymizí. Z tohoto důvodu se nedoporučuje uchovávat infuzní roztok při teplotě nižší než 15 °C.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

15/832/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 12. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 9. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 4. 2024