

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Moxifloxacin Olikla 400 mg/250 ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahev s 250 ml roztoku obsahuje 400 mg moxifloxacinu (ve formě moxifloxacin-hydrochloridu). Jeden ml roztoku obsahuje 1,6 mg moxifloxacinu (ve formě moxifloxacin-hydrochloridu). Pomocná látka se známým účinkem: Tento léčivý přípravek obsahuje 4 575 mg propylenglykolu ve 250 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok
Čirý, zelenožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Moxifloxacin Olikla je indikován k léčbě:

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

Moxifloxacin má být použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 400 mg moxifloxacinu podávaná infuzí jednou denně.

Iniciální intravenózní léčba má 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 dní (CAP) nebo 6 dní (cSSSI). Doporučená celková délka intravenózní a perorální léčby je 7–14 dní pro léčbu CAP a 7–21 dní pro léčbu cSSSI.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů dlouhodobě léčených dialýzou (hemodialýzou) a u pacientů léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) není třeba žádná úprava dávkování (více podrobností viz bod 5.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje bližší sledování vzhledem k obsahu propylenglykolu v přípravku (viz bod 4.4).

Dostatečné množství údajů o podávání pacientům s poruchou funkce jater není k dispozici (viz bod 4.3).

Jiné zvláštní skupiny pacientů

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

Pediatrická populace

Podání moxifloxacinu dětem a dospívajícím ve věku do 18 let, kteří jsou v růstu, je kontraindikováno. Účinnost a bezpečnost moxifloxacinu u dětí a dospívajících nebyly dosud stanoveny (viz bod 4.3).

Způsob podání

Intravenózní podání - **konstantní rychlostí infuze 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-linky společně s kompatibilními infuzními roztoky (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na moxifloxacin, na 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 při klinických zkouškách u lidí byly na srdci po aplikaci moxifloxacinu pozorovány elektrofyziologické změny ve formě prodloužení QT intervalu. Z hlediska bezpečnosti léku je proto moxifloxacin kontraindikován u pacientů s:

- vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu,
- poruchami elektrolytové rovnováhy, zvláště u pacientů s nekontrolovanou hypokalemií,
- klinicky významnou bradykardií,
- klinicky významným srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory,
- 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 kontraindikován také u pacientů s poruchou funkce jater (funkční třída C dle Childovy-Pughovy klasifikace) a u pacientů s hladinou aminotransferáz zvýšenou na více než pětinasobek 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).

Přínos léčby moxifloxacinem, především u infekcí s nízkým stupněm závažnosti, má být zvážen na základě informací obsažených v bodě Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Prodloužení QTc intervalu a případné stavy spojené s prodloužením QTc intervalu

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 nemá být doba infuze kratší než doporučených 60 minut a doporučená dávka 400 mg jednou denně nemá 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 příznaky, 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 ischémie myokardu) musí být moxifloxacin vzhledem ke zvýšenému riziku vývoje ventrikulárních arytmií (včetně torsade de pointes) a srdeční zástavy používán s opatrností. Viz také body 4.3 a 4.5.

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

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

Ženy a starší pacienti mohou být po podání moxifloxacinu náchylnější k prodloužení QT intervalu, proto je u těchto pacientů 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).

Závažné 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 mají být poučeni, aby v případě, kdy se u nich projeví symptomy fulminantního jaterního onemocnění (jako jsou rychle se rozvíjející astenie spojená s ikterem, tmavá moč, zvýšená krvácivost nebo hepatická encefalopatie), vyhledali svého lékaře, před tím než budou pokračovat v léčbě. Pokud se objeví symptomy jaterní dysfunkce, musejí 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 známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, je nutné podávání moxifloxacinu okamžitě ukončit 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. Pacienti s poruchami CNS, kteří mají predispozice ke křečím nebo se u nich vyskytují další rizikové faktory, jež mohou vést k záchvatům nebo ke snížení prahu pro vznik záchvatů křečí, 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 senzorický). Léčba moxifloxacinem má být okamžitě ukončena při prvních známkách nebo příznacích jakéhokoli závažného nežádoucího účinku a pacienty je třeba informovat, že mají kontaktovat lékaře, který jim přípravek předepsal.

Periferní neuropatie

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

Psychiatrické reakce

Dokonce již po prvním podání chinolonů, včetně moxifloxacinu, se mohou vyskytnout psychiatrické reakce. Ve velmi vzácných případech mohou deprese a psychotické reakce vést až k sebevražedným myšlenkám a k 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 používáním antibiotik

V souvislosti s používáním širokospektrých antibiotik, včetně moxifloxacinu, se popisuje výskyt průjmu (antibiotic associated diarrhoea, AAD) a kolitidy (antibiotic associated colitis, 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 nutno o této diagnóze uvažovat u všech pacientů, u nichž se během používání moxifloxacinu nebo po skončení léčby moxifloxacinem objeví závažný průjem. V případě podezření na diagnózu AAD nebo AAC nebo v případě potvrzení této diagnózy je potřeba léčbu antibiotiky (včetně podávání 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 onemocněním myasthenia gravis

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

Tendinitida a ruptura šlachy

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

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

Aneurysma a disekce aorty 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 arteriitida nebo obrovskobuněčná arteriitida, 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 lékařskou pomoc.

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 funkce ledvin, kteří nejsou schopni dodržet adekvátní příjem tekutin, mají používat moxifloxacin s opatrností, jelikož dehydratace zvyšuje riziko renálního selhání.

Poruchy zraku

Při zhoršení zraku nebo při zaznamenání jakýchkoli nežádoucích 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 mají být poučeni, aby se v průběhu léčby moxifloxacinem vyhýbali expozici UV záření, tak 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, protože v rámci preklinických studií byl po podání infuze touto cestou prokázán zánět periarteriálních tkání.

Pacienti s určitými typy zánětu kůže a kožních struktur (complicated skin and skin structure infection, cSSSI)

Klinická účinnost moxifloxacinu při léčbě infekce závažných popálenin, fasciitid a infekce diabetické nohy s osteomyelitidou nebyla stanovena.

Interference s biologickými testy

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

Pacienti s infekcemi způsobenými MRSA

K léčbě infekcí způsobených MRSA (meticilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*) se moxifloxacin nedoporučuje. V případě podezření na infekci způsobenou MRSA nebo v případě jejího prokázání musí být zahájena léčba pomocí vhodných antibiotik (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Vzhledem k nežádoucím účinkům moxifloxacinu, které byly pozorovány na chrupavkách u mladých zvířat (viz bod 5.3), je použití přípravku u dětí a dospívajících ve věku do 18 let kontraindikováno (viz bod 4.3).

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 4 575 mg propylenglykolu ve 250 ml roztoku.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje klinické sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce (viz bod 4.2).

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců a dětí mladších 5 let.

I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo u lidí, může se dostat do plodu a byl nalezen v mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně.

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 QTc interval, není možno vyloučit zesílení účinku na prodloužení QT intervalu. To může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmí, 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. fenothiaziny, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid),
- tricyklická antidepresiva,
- některá antimikrobiální léčiva (sachinavir, sparfloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika zvláště halofantrin),
- některá antihistaminika (terfenadin, astemizol, mizolastin),
- a další (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

U pacientů užívajících přípravky, které mohou snižovat koncentraci 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 na minimální koncentrace. Při současné aplikaci s digoxinem není třeba zvláštní opatrnosti.

V rámci studií provedených u dobrovolníků s diabetem mellitem 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 používajících 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 se má INR mnohem častěji monitorovat. Pokud je to nevyhnutelné, dávka perorálních antikoagulancií se má vhodně upravit.

Klinické studie neprokázaly žádné interakce při současném podání moxifloxacinu s ranitidinem, probenecidem, s perorálními kontraceptivy, s doplňky stravy obsahujícími vápník, s parenterálně aplikovaným morfinem, theofylinem, 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, včetně mléčných výrobků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Nejsou dostupné žádné údaje o podání moxifloxacinu kojícím ženám. Preklinické údaje uvádějí, že moxifloxacin v malém množství přestupuje 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 používání 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. závrať, akutní přechodná ztráta zraku, viz bod 4.8), dále se může vyskytnout akutní a krátkodobá ztráta vědomí (synkopa, viz bod 4.8). Pacientům se má doporučit, aby před řízením motorových vozidel a obsluhou strojů zjistili, jak reagují na moxifloxacin.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky založené na klinických studiích s moxifloxacinem v systémovém použití a odvozené z postmarketingového sledování.

Kromě nauzey 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 v důsledku bakteriální nebo mykotické rezistence např. orální nebo vaginální kandidóza				
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytémie Krevní eozinofilie Proloužený protrombinový čas/zvýšení indexu INR		Zvýšená koncentrace protrombinu/ snížení indexu 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/agitovanost	Emoční labilita Deprese (ve velmi vzácných případech potenciálně kulminující v sebepoškozující chování,	Depersonalizace Psychotické reakce (potenciálně kulminující v sebepoškozující chování, jako například sebevražedné	

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
			jako například sebevražedné představy/myšlenky nebo pokusy o sebevraždu, viz bod 4.4) Halucinace Delirium	představy/myšlenky nebo pokusy o sebevraždu, viz bod 4.4)	
Poruchy nervového systému*	Bolesti hlavy Závratě	Parestezie/ dysestezie Poruchy chuti (včetně ageuzie ve velmi vzácných případech) Zmatenost a dezorientace Poruchy spánku (převážně insomnie) Tremor Vertigo Somnolence	Hypestezie Poruchy čichu (včetně anosmie) Abnormální snění Porucha koordinace (včetně poruchy držení těla zvláště kvůli závratím nebo vertigu) Záchvaty (včetně grand mal záchvatů, viz bod 4.4) Porucha pozornosti Porucha řeči Amnézie Periferní neuropatie a polyneuropatie	Hyperestezie	
Poruchy oka*		Zrakové poruchy včetně diplopie a rozmazaného vidění (zvláště při reakcích 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*			Tinitus Poškození sluchu včetně hluchoty (obvykle reverzibilní)		
Srdeční poruchy**	Prodloužení QT intervalu u pacientů	Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4)	Ventrikulární tachyarytmie Synkopa	Nespecifické arytmie Torsade de	

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
	s hypokalemií (viz body 4.3 a 4.4)	Palpitace Tachykardie Atriální fibrilace Angina pectoris	(tj. akutní a krátkodobá ztráta vědomí)	pointes (viz bod 4.4) Srdeční zástava (viz bod 4.4)	
Cévní poruchy**		Vazodilatace	Hypertenze Hypotenze	Vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe (včetně astmatických potíží)			
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Gastrointestinální a abdominální bolesti Průjem	Snížení chuti k jídlu a snížení příjmu potravy Konstipace Dyspepsie Flatulence Gastritida Zvýšení koncentrace amyláz	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 aminotransferáz	Poškození jater (včetně zvýšení koncentrace LDH) Zvýšení koncentrace bilirubinu Zvýšení koncentrace gama-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 tkáň		Pruritus Vyrážka Kopřivka Suchá kůže		Bulózní kožní reakce, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (potenciálně život ohrožující, viz bod 4.4)	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií a systémovými

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
					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	Tendinitida (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 koncentrace dusíku močoviny v krvi a kreatininu) Renální selhání (viz bod 4.4)		
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 Flebitida, tromboflebitida 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 parestézií a neuralgií, únava, psychiatrické příznaky (včetně poruch spánku, úzkosti, panických atak, deprese a sebevražedných myšlenek), poruchy paměti a koncentrace, 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 následně podstoupili nebo nepodstoupili perorální léčbu:

Časté: Zvýšení koncentrace gama-glutamyltransferázy.

Méně časté: Ventrikulární tachyarytmie, hypotenze, otok, antibiotiky vyvolaná kolitida (včetně pseudomembranózní kolitidy, ve velmi vzácných případech spojené s život ohrožujícími komplikacemi, viz bod 4.4), záchvaty křečí (včetně záchvatů grand mal) (viz bod 4.4), halucinace, poškození ledvin (včetně zvýšení koncentrace dusíku močoviny v krvi 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 musejí být léčeny symptomy. Vzhledem k možnosti prodloužení QT intervalu má být monitorováno EKG. Současné podání živočišného uhlí s moxifloxacinem v dávce 400 mg aplikované perorálně nebo intravenózně snižuje systémovou dostupnost léku o více než 80 % po perorálním podání nebo o 20 % po intravenózní aplikaci 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: chinolonová antibakteriální léčiva, fluorochinolony

ATC kód: J01MA14

Mechanismus účinku

Moxifloxacin inhibuje bakteriální topoizomerázy typu II (DNA gyrázu a topoizomerázu IV), které jsou nezbytné k replikaci bakteriální DNA, k transkripci a k 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 výsledky studií u lidí ukazují, že účinnost je dána především poměrem AUC₂₄/MIC.

Mechanismus rezistence

Rezistence na fluorochinolony se může vyvinout v důsledku mutací 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 pro testování citlivosti a rezistence

Interpretační kritéria minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro testování citlivosti byla stanovena Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro moxifloxacin a jsou uvedena zde: https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline_resp_minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx ([live.com](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline_resp_minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)).

Mikrobiální citlivost

Prevalence 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. Na místech, kde je prevalence rezistence taková, že prospěšnost léčby je sporná, má být podle potřeby 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> spp. (<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 meticilin je vysoká pravděpodobnost rezistence na fluorochinolony. Pro <i>S. aureus</i> rezistentní na meticilin 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 jednu 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 50–1 200 mg, při jednorázovém intravenózním podání dávky až do výše 600 mg a při podávání dávky 600 mg jednou denně po dobu 10 dní.

Distribuce

Moxifloxacin se velmi rychle distribuuje do extravaskulárního prostoru. Po podání dávky 400 mg je distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{ss}) asi 2 l/kg. Experimenty *in vitro* a *ex vivo* ukázaly vazbu na proteiny dosahující 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 v 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 ve studiích *in vitro* 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 dávce 400 mg se pohybuje v rozmezí 179–246 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 2,5× 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 (Childova-Pughova třída A, B) není možné určit, jestli existují rozdíly ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Porucha funkce jater byla spojena se zvýšenou expozicí metabolitu M1 v plazmě, zatímco expozice samotnému léku 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 pozorována 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 vedly vysoké perorální dávky (≥ 60 mg/kg) 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 testech *in vitro* na bakteriích a savcích buňkách. V testech *in vivo* nebyly pozorovány 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 kratší byla doba infuze, tím zřetelnější byly 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 fertility. U plodů králíků byl pozorován mírně zvýšený výskyt malformací obratlů a žeber, ale pouze při dávce 20 mg/kg i.v., která je již spojena s vážnou toxicitou pro březí samice. U opic a králíků se zvýšila incidence potratů, a to při plazmatických koncentracích, které jsou běžné u lidí po podání terapeutické dávky.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Po prvním otevření a/nebo naředění je přípravek určen k okamžitému použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahev z čirého bezbarvého skla třídy II, brombutylová pryžová zátka a hliníkové víčko.

Velikost balení: 1× 250ml lahev

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 v souladu s místními požadavky.

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

Přípravek Moxifloxacin Olikla je kompatibilní s těmito roztoky: voda pro injekci, 0,9% roztok chloridu sodného, jednomolární roztok chloridu sodného, 10% a 20% roztokem chloridu sodného,, 5%, 10% a 40% roztok glukózy, Ringerův roztok, složený roztok laktátu sodného (Hartmannův roztok, roztok Ringer laktátu).

Přípravek Moxifloxacin Olikla není kompatibilní s 4,2% a 8,4% roztokem hydrogenuhličitanu sodného.

Nepoužívejte, jestliže jsou v roztoku patrné částice nebo zakalení.

Při uchování v chladu může dojít k tvorbě sraženin, která však při pokojové teplotě vymizejí.

Z tohoto důvodu se nedoporučuje uchovávat infuzní roztok při teplotě nižší než 15 °C.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.

Náměstí Smiřických 42

281 63 Kostelec nad Černými lesy

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/923/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 12. 2024