

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SILA LIEKU (LIEKOV), SPÔSOB PODÁVANIA,
DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH
A NA ISLANDE**

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený)</u> <u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Rakúsko	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wiedeň Rakúsko		Avelox 400mg - Infusionslösung	400 mg	Infúzny intravenózne roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Belgicko	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brusel Belgicko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózne roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Cyprus		Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Grécko	Avelox	400 mg	Infúzny intravenózne roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Česká republika		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko	Avelox 400 mg/ 250 ml infúzný roztok	400 mg	Infúzny intravenózne roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Dánsko	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózne roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Estónsko	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózne roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Fínsko	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózne roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený)</u> <u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Francúzsko		Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex Francúzsko	Izilox 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Nemecko	Bayer Vital GmbH Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko		Avalox 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Grécko	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Grécko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Maďarsko	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Maďarsko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Írsko	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road, Dublin 18 Írsko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Taliansko		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko	Avalox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Litva	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený)</u> <u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Lotyšsko	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Luxembursko	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brusel Belgicko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Malta	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko		Avalox 400mg/250ml Solution for Infusion	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Holandsko	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holandsko		Avelox 400 mg/250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Poľsko		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko	Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Portugalsko		BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugalsko	Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Slovenská republika	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko		Avelox 400mg/250ml infúzny roztok	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia</u> <u>o registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený)</u> <u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Slovinsko	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Slovenia		Avelox 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Španielsko		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko	Muzolil	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Švédsko	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Nemecko		Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml
Veľká Británia		Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Veľká Británia	Avelox	400 mg	Infúzny intravenózný roztok	Na intravenózne použitie	400 mg / 250 ml

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA A ZMIEN A DOPLNENÍ
V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE
A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU AVALOX A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Moxifloxaciniumchlorid je syntetický antibakteriálny liek z triedy fluórchinolónov. Prvá žiadosť pre intravenózne moxifloxaciniumchlorid na liečbu pneumónie získanej v komunite bola predložená v roku 2002 a zahŕňala údaje o 550 jedincoch liečených moxifloxaciniumchloridom v rámci dvoch kontrolovaných klinických skúšok, ktoré boli neskôr doplnené údajmi o ďalších 942 jedincoch z ďalších piatich štúdií skúmajúcich liečbu uvedenej infekcie. Klinický plán vývoja pre komplikované infekcie kože a kožných štruktúr pozostával z dvoch kontrolovaných štúdií, ktoré boli podkladom pre schválenie. Intravenózne moxifloxaciniumchlorid na liečbu pneumónie získanej v komunite bol schválený prostredníctvom postupu vzájomného uznávania v dvoch po sebe nasledujúcich vlnách v rokoch 2002 a 2004. Intravenózne moxifloxaciniumchlorid pre indikáciu komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr bol povolený v roku 2005 vo všetkých krajinách, kde už bola povolená intravenózna zmes na použitie v prípade pneumónie získanej v komunite. Na 60. deň konania koordinačnej skupiny pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy humánnych liekov sa nedosiahla žiadna zhoda a vec bola preto predložená výboru CHMP. Hlavnou výhradou bola potreba ďalšieho vymedzenia podmienok použitia. Usúdilo sa, že na indikácie pneumónie získanej v komunite a komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív (cSSTI) by sa mali vzťahovať rovnaké obmedzenia, ktoré výbor CHMP už prijal pre perorálny moxifloxaciniumchlorid na liečbu pneumónie získanej v komunite. Po intravenózne liečbe moxifloxaciniumchloridom takmer vždy nasleduje perorálna liečba a obmedzenie používania perorálneho moxifloxaciniumchloridu by sa malo odzrkadľovať v súhrne charakteristických vlastností intravenózneho lieku. Výbor CHMP prijal zoznam otázok, na ktoré mal žiadateľ odpovedať.

Liečba komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr

Žiadateľ diskutoval o účinnosti a bezpečnosti následnej intravenózne/perorálnej liečby komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr moxifloxaciniumchloridom a dospel k záveru, že sa dokázala podobná účinnosť a že z klinických štúdií a údajov o bezpečnosti z obdobia po uvedení lieku na trh nevyplýva žiadny dôkaz, že v prípade pacientov liečených moxifloxaciniumchloridom existuje vyššie riziko morbidít vrátane srdcovej a pečenej morbidít ako v prípade pacientov užívajúcich porovnávacie antibiotiká. Výbor CHMP vzal do úvahy odpoveď žiadateľa, ale usúdil, že z údajov vyplýva, že moxifloxaciniumchlorid pravdepodobne nie je taký dobrý ako porovnávacia liečba. Okrem toho bol dolný 95 % CI (srdcový index) v primárnych analýzach na hranici alebo prekročil hranicu -10 %, čo podporuje stanovisko, že intravenózne/perorálny moxifloxaciniumchlorid nie je celkovo optimálnym spôsobom liečby komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr. Výsledky v závislosti od patogénnych činiteľov neodhalili žiadne potenciálne alarmujúce rozdiely medzi jednotlivými typmi liečby. Vznikla však domnienka, že moxifloxaciniumchlorid nemusí byť taký účinný proti anaeróbnym organizmom, čo by mohlo súvisieť s nevyspytateľnou aktivitou látky proti anaeróbnym druhom *in vitro*. Najdôležitejšie však je, že úroveň reakcií pri stafylokokových infekciách bola medzi jednotlivými typmi liečby porovnateľná, ako aj reakcie v prípade pomerne malého počtu streptokokových infekcií zo skupiny A. Výbor CHMP celkovo zastáva názor, že údaje o účinnosti intravenózne/perorálneho moxifloxaciniumchloridu nie sú veľmi presvedčivé a túto skutočnosť treba zvážiť v porovnaní s profilom bezpečnosti, ako sa uvádza ďalej. Výbor CHMP sa domnieva, že pomer prínosu a rizika pre intravenózne/perorálny moxifloxaciniumchlorid pri liečbe komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr je priaznivý len pod podmienkou vymedzenia použitia.

Žiadateľ predložil výsledky z dvoch štúdií, na základe ktorých dospel k záveru, že bakteriologické reakcie na moxifloxaciniumchlorid podporujú klinické reakcie a že miera bakteriologickej likvidácie pre moxifloxaciniumchlorid naznačuje súlad medzi obidvomi štúdiami. Výbor CHMP však trval na svojom stanovisku a uviedol, že z klinickej a mikrobiologickej reakcie vyplýva záver, že intravenózne/perorálny moxifloxaciniumchlorid nepatrí medzi optimálne spôsoby liečby komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr.

Žiadateľ diskutoval o prehľade bezpečnosti následnej liečby intravenóznym/perorálnym moxifloxaciniumchloridom, a to celkovo a špecificky v prípade komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr a analyzovaných údajov o výskyte prípadov týkajúcich sa porúch pečene z klinických štúdií

skúmajúcich následnú intravenóznú/perorálnu liečbu (celkovo a v prípade komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr) a uviedol, že medzi moxifloxaciniumchloridom a porovnávacími liekmi sa nezistil žiadny rozdiel, pokiaľ ide o celkový výskyt hepatických nežiaducich udalostí a nežiaducich reakcií na liek. Z kumulatívneho prehľadu spontánnych hlásení o nežiaducich reakciách na liek a o závažných „možných poruchách pečene súvisiacich s liekom“ pri použití len intravenózne alebo následnej intravenózne/perorálnej liečby vyplynulo, že závažné pečenné poruchy vyvolané moxifloxaciniumchloridom boli veľmi zriedkavé, nepredvídateľné a idiosynkratické a že pomer prínosu a rizika sa, pokiaľ ide o intravenózne moxifloxaciniumchlorid, nezmenil. Bola predložená analýza o srdcovej bezpečnosti v štúdiách skúmajúcich následnú intravenóznú/perorálnu liečbu (celkovo a v prípade komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr) spolu s prehľadom výskytu nežiaducich udalostí spojených s liečbou ako náhrada za arytmiu. Žiadateľ potom diskutoval o kumulatívnom prehľade spontánnych hlásení o nežiaducich reakciách na liek a o „predĺžení intervalu QT/QT_c“ a „torsades de pointes“ len v prípade intravenózne alebo následnej intravenózne/perorálnej liečby. Žiadateľ dospel k záveru, že sa nezistili žiadne rozdiely medzi moxifloxaciniumchloridom a porovnávacím liekom, keď sa porovnávali celkové počty a frekvencie hlásení o možných poruchách pečene súvisiacich s liekom. Časť výskytu srdcových nežiaducich udalostí a nežiaducich udalostí bola podobná a výskumné štúdie a sledovanie spontánnych nežiaducich porúch/účinkov uskutočnené v období po uvedení lieku na trh neposkytujú žiadny dôkaz o tom, že intravenózne/perorálny moxifloxaciniumchlorid sa spája s významne vyšším rizikom vzniku pečenných alebo srdcových nežiaducich udalostí ako štandardná liečba. Žiadateľ akceptoval obmedzenie indikácie komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr na liečbu druhej línie spolu s upozornením týkajúcim sa MRSA (methicilín-rezistentný staphylococcus aureus) v časti 4.4. Bolo prijaté toto znenie:

„Komplikované infekcie kože a kožných štruktúr len v prípade, že sa považuje za nevhodné použiť antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na úvodnú liečbu týchto infekcií (pozri časť 4.4)“

Liečba pneumónie získanej v komunite

Výbor CHMP sa domnieval, že použitie intravenózneho moxifloxaciniumchloridu na liečbu pneumónie získanej v komunite by malo byť stanovené rovnakým znením ako indikácia komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr. Výbor CHMP požiadal žiadateľa o ďalšiu diskusiu o tejto otázke. Žiadateľ podrobne diskutoval o výhodách moxifloxaciniumchloridu pri liečbe indikácie pneumónie získanej v komunite vyžadujúcej úvodnú intravenóznú liečbu a poskytol údaje z klinických štúdií o účinnosti intravenózne/perorálneho moxifloxaciniumchloridu, hepatickej bezpečnosti v štúdiách skúmajúcich následnú intravenóznú/perorálnu liečbu a zo štúdií o srdcovej bezpečnosti pri použití intravenózne/perorálnej liečby. Žiadateľ dospel k záveru, že moxifloxaciniumchlorid zvýšil účinnosť proti kmeňom *S. pneumoniae* citlivým a rezistentným voči penicilínom/makrolidom, je účinný proti patogénom spojeným s atypickou pneumóniou a je trvalo účinný v prípade hospitalizovaných pacientov vyžadujúcich úvodnú intravenóznú liečbu. Žiadateľ uviedol aj dôkaz, že moxifloxaciniumchlorid má najlepší farmakokinetický a farmakodynamický profil na zabránenie selekcie rezistencie spomedzi respiračných fluorochinolónov, ktoré sú v Európe v súčasnosti dostupné. Celkovo bolo predložených 6 štúdií skúmajúcich intravenóznú/perorálnu liečbu v prípade pneumónie získanej v komunite, ale spájanie údajov zo štúdií sa považovalo za nevhodné a z údajov celkovo vyplynulo, že moxifloxaciniumchlorid nemusí byť taký dobrý ako veľmi dobrý porovnávací režim. Hoci neboli jasné dôvody na zamietnutie indikácie pneumónie získanej v komunite, výbor CHMP usúdil, že treba zhodnotiť nedostatočne presvedčivé údaje v súvislosti s výhradami týkajúcimi sa bezpečnosti. Výbor CHMP usúdil, že pri hodnotení celkového prínosu a rizika treba vziať do úvahy celkové údaje o bezpečnosti týkajúce sa použitia moxifloxaciniumchloridu (intravenózneho a perorálneho a intravenózne/perorálneho), a preto sa profil bezpečnosti opísaný pre perorálne podanie vzťahuje aj na intravenózne podanie s ďalším očakávaním, že rozdiel vo farmakokinetike a v charakteristike pacienta a infekcie v prípade osôb, ktoré potrebujú úvodnú intravenóznú liečbu, pravdepodobne zvýši všetky riziká súvisiace so systémovým podávaním. Výbor CHMP usúdil, že účinky moxifloxaciniumchloridu na QT_c naznačujú koreláciu medzi koncentráciou v plazme a QT_c. Z údajov získaných v prvých dvoch štúdiách skúmajúcich pneumóniu získanú v komunite vyplýva, že pacienti pravdepodobne budú mať pri použití intravenózneho moxifloxaciniumchloridu výrazne predĺžený interval QT_c. Analýza vzdialených hodnôt QT_c preukázala zhodné nadmerné riziko moxifloxaciniumchloridu pre údaje zo štúdií skúmajúcich pneumóniu získanú v komunite s údajmi o EKG. Potenciálne komorbidity nemenia skutočnosť, že intravenózne podanie nesie nadmerné riziko v porovnaní s porovnávacími liekmi

vrátane štúdie skúmajúcej starších pacientov. Výbor CHMP uznal, že predĺženie intervalu QT_c v dôsledku lieku sa nevyhnutne nepremiata do vyššieho rizika srdcových nežiaducich reakcií na liek vrátane arytmií. V súvislosti s nežiaducimi reakciami na liek a údajmi o bezpečnosti pre srdce, ktoré predložil žiadateľ, sa však zistili rozdiely medzi dvomi liečebnými skupinami týkajúce sa výskytu klinických nežiaducich udalostí, ktoré by sa mohli považovať za náhradu za predĺženie intervalu QT_c, pretože v skupine užívajúcej moxifloxaciniumchlorid sa pozoroval vyšší výskyt ventrikulárnej tachykardie a zástavy srdca. Z údajov získaných v čase po uvedení lieku na trh tiež vyplýva výskyt významných a závažných nežiaducich reakcií na liek súvisiacich s predĺžením intervalu QT_c. Údaje získané v čase po uvedení lieku na trh dokazujú, že pacientom sa podával moxifloxaciniumchlorid napriek kontraindikáciám a upozorneniam v súhrne charakteristických vlastností lieku a zdôraznenie týchto opatrení pri používaní v súhrne charakteristických vlastností lieku preto pravdepodobne nedosiahne veľký posun v správaní. Skutočnosť, že moxifloxaciniumchlorid podlieha rozsiahlemu metabolizmu, viedla k výhradám týkajúcim sa jeho hepatotoxického potenciálu. Miery zo spontánnych hlásení sú vyššie pre intravenóznú/následnú liečbu ako pre perorálnu liečbu a žiadateľovo vysvetlenie, že to súvisí s väčšou základnou morbiditou v populácii liečenej intravenóznym/perorálnym moxifloxaciniumchloridom v porovnaní s populáciou liečenou len perorálnym moxifloxaciniumchloridom, možno čiastočne akceptovať. Takéto údaje však môžu naznačovať skutočné nadmerné riziko hepatotoxicity pre intravenóznú zmes. Čo sa týka rizika hepatických nežiaducich reakcií na liek súvisiacich s intravenóznym/perorálnym moxifloxaciniumchloridom, väčšia základná morbidita/klinické sledovanie môžu čiastočne vysvetliť tieto zvýšené úrovne, ale je stále prijateľné, že sa to spája s väčšou biologickou dostupnosťou intravenózneho zmesi. Z údajov vyplýva, že moxifloxaciniumchlorid nesie riziko závažnej hepatotoxicity, ktoré je najmenej dvakrát vyššie ako v prípade porovnávacích liekov a výbor CHMP usudzuje, že zhoda týchto odhadov rizika je silným signálom pre zvýšené riziko hepatotoxicity a nepodporuje použitie lieku v prvej línii v navrhnutých indikáciách. Údaje o účinnosti pre intravenóznym/perorálnym moxifloxaciniumchlorid pri liečbe pneumónie získanej v komunite a komplikovanej infekcie kože a kožných štruktúr sa teda považujú za dostatočné, ale nie za príliš presvedčivé a naznačujú, že intravenóznym/perorálnym moxifloxaciniumchlorid nepatrí k optimálnej liečbe pre niektorú z uvedených indikácií. Výbor CHMP nesúhlasí s odôvodnením, že pomer prínosu a rizika je odlišný v prípade pacientov, ktorí potrebujú úvodnú intravenóznú liečbu, pretože možno namietť, že títo pacienti majú v skutočnosti vyššie riziko výskytu nežiaducich reakcií na liek.

Žiadateľ predložil súhrn sledovania citlivosti príslušných bakteriálnych druhov na moxifloxaciniumchlorid prostredníctvom systematického prehľadu literatúry. Údaje neodhalili nové zníženie citlivosti moxifloxaciniumchloridu a žiadateľ dospel k záveru, že citlivosť príslušných druhov sa náležite odzrkadľuje v časti 5.1 v súhrne charakteristických vlastností lieku bez významných tendencií alebo zmien. Žiadateľ tiež diskutoval o realizovateľnosti dohľadu v Európe a navrhol vytvoriť ročný plán dohľadu na získavanie údajov o MIC týkajúcich sa moxifloxaciniumchloridu v európskych krajinách. Výbor CHMP usúdil, že prehľady literatúry neboli ani platné ani užitočné. Akákoľvek perspektívna štúdia o dohľade by musela byť veľmi pozorne pripravená, aby sa údaje získavané z roka na rok mohli porovnávať s určitým stupňom utajenia a návrh žiadateľa by nespĺnil túto požiadavku. Ak by boli takéto údaje nevyhnutné, žiadateľ by mal pracovať na projektoch, ktoré už boli zavedené a adekvátne pripravené na perspektívne získavanie spoľahlivých údajov.

Žiadateľ diskutoval o mnohých faktoroch, ktoré ovplyvňujú interval QT, a uviedol, že hoci predĺženie intervalu QT_c sa bežne používa ako náhradný marker pre riziko vzniku ventrikulárnych arytmií, ako je napríklad torsades de pointes (TdP), neexistuje žiadny dohovor o stupni predĺženia QT, ktorý sa považuje za klinicky významný. Vzťah medzi koncentraciami moxifloxaciniumchloridu a zmenou intervalu QT_c sa skúmal v štúdiách skúmajúcich liečbu pneumónie získanej v komunite a komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr a skúšky v III. fáze naznačili podobné výsledky pre moxifloxaciniumchlorid a porovnávacie lieky. V klinických štúdiách v III.-IV. fáze boli miery srdcových nežiaducich udalostí, srdcových nežiaducich udalostí spojených s liekom a závažných srdcových nežiaducich udalostí podobné medzi moxifloxaciniumchloridom a porovnávacím liekom. To sa vzťahuje na miery celkového výskytu počas intravenózneho/perorálneho liečby a počas úvodnej intravenózneho liečby. Intravenóznym moxifloxaciniumchlorid nebol spojený so zvýšeným výskytom udalostí, ktoré by sa považovali za náhradu za arytmiu súvisiacej s intervalom QT_c. Žiadateľ dospel k záveru, že predĺženie intervalu QT_c pozorované pri použití moxifloxaciniumchloridu sa v porovnaní s inými liekmi nepremietlo do vyššieho rizika vzniku

klinických srdcových udalostí vrátane arytmií. Žiadateľ navrhol vložiť do časti 4.4 text o intervale QT_c , ako aj nasledujúce upozornenie v rámečku na začiatku časti 4.4:

Na elektrokardiogramoch niektorých pacientov sa dokázalo, že moxifloxaciniumchlorid predlžuje interval QT_c . Magnitúda predĺženia intervalu QT sa môže zvyšovať so zvyšujúcimi sa koncentráciami v plazme v dôsledku rýchlej intravenózneho infúzie. Trvanie infúzie by preto nemalo byť kratšie, ako je odporúčaných 60 minút, a intravenózna dávka 400 mg raz denne by sa nemala prekročiť. Pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5.

Žiadateľ usudzuje, že navrhnutý súhrn charakteristických vlastností lieku teraz obsahuje upozornenie týkajúce sa skupín rizikových pacientov a potenciálne preventívne opatrenia, ktoré si treba všimnúť pred podaním intravenózneho moxifloxaciniumchloridu. Žiadateľ v súvislosti s časťou 5.2 v súhrne charakteristických vlastností lieku súhlasil, aby sa v súhrne charakteristických vlastností lieku odstránila zmienka o difúzii disku CLSI a kritériá pre kritické body MIC pre aeróbne baktérie, ale aby sa zachovali odporúčania týkajúce sa CLSI pre anaeróbne organizmy, pretože výbor EUCAST nestanovil žiadne kritické body MIC, čím sa normy CLSI stávajú jediným odkazom dostupným ako usmernenie pre lekárov. Výbor CHMP nesúhlasil so závermi žiadateľa, hoci upozornenie v rámečku sa považovalo za vhodné. Text navrhnutý do časti 4.4 sa skrátil, aby bol jasnejší.

Keďže niekoľko otázok ostalo nevyriešených, výbor CHMP prijal zoznam nevyriešených otázok, ktoré má žiadateľ vyriešiť. Žiadateľ predložil ďalšie odôvodnenia podporujúce indikáciu v prípade pneumónie získanej v komunite.

Účinnosť pri liečbe pneumónie získanej v komunite

Žiadateľ usúdil, že intravenózne moxifloxaciniumchlorid preukázal podobnú alebo lepšiu účinnosť v šiestich kontrolovaných štúdiách zahŕňajúcich viac ako 1 100 pacientov liečených moxifloxaciniumchloridom. Moxifloxaciniumchlorid osvedčil svoju účinnosť proti *S. pneumoniae* a patogénmi súvisiacimi s atypickou pneumóniou a žiadateľ tiež predložil údaje získané z kompetentnej siete CAPNETZ. Napokon vyhlásil, že mimoriadna sila a farmakokinetické vlastnosti moxifloxaciniumchloridu bránia selekcii izolátov *S. pneumoniae* odolných voči chinolónom. Výbor CHMP upozornil na to, že hoci boli splnené stanovené hranice podobnej účinnosti, z údajov vyplýva, že intravenózne moxifloxaciniumchlorid nie je taký dobrý ako najlepšie dostupné režimy. Uskutočnené porovnania sa nepovažujú za dostatočne presvedčivé a spájanie údajov nie je vhodné v dôsledku veľmi premenlivých komparatívnych režimov a liečených populácií pacientov. Pokiaľ ide o patogény súvisiace s atypickou pneumóniou, údaje treba interpretovať s mimoriadnou opatrnosťou. Prevládajúca rezistencia medzi pneumokokmi je v rámci EÚ veľmi premenlivá, čo sa odráža v rôznych usmerneniach pre liečbu vrátane potreby používať v niektorých oblastiach vysoké dávky beta-laktámových liekov, kombinovanú liečbu alebo fluorochinolóny. Neexistujú žiadne klinické údaje, ktoré by dokazovali, že moxifloxaciniumchlorid je účinný proti pneumokokovým infekciám, ktoré sú odolné voči ostatným fluorochinolónom v dôsledku získanej rezistencie. Ani údaje CAPNETZ ani meta-analýza nepodporili záver, že moxifloxaciniumchlorid je lepší ako jeho alternatívy. Predpovede relatívnej pravdepodobnosti výberu levofloxacinu a moxifloxaciniumchloridu pre rezistenciu na základe ich farmakokinetiky a farmakodynamiky sú vedecky hodnoverné, ale klinicky nie sú úplne platné. Opísané tendencie vyžadujú roky pozorovaní, aby bolo možné určiť jasnú súvislosť medzi použitím niektorého z fluorochinolónov a vzorcami rezistencie vrátane vzorcov mutácie. Navrhnutá obmedzená indikácia nevylučuje použitie moxifloxaciniumchloridu pri úvodnej liečbe pneumónie získanej v komunite, ak je v súlade s miestnym/regionálnym/vnútroštátnym usmernením. Výbor CHMP teda súhlasí s tým, že moxifloxaciniumchlorid môže byť indikovaný na liečbu pneumónie získanej v komunite, ale treba pamätať na to, že bezpečnosť a pomer prínosu a rizika boli hlavné výhrady, v dôsledku ktorých sa začalo toto konanie, a preto sa záver, že moxifloxaciniumchlorid má prijateľnú účinnosť, musí zaradiť do kontextu.

Bezpečnosť pri liečbe pneumónie získanej v komunite

Žiadateľ zopakoval, že pozorované zmeny v intervale QT_c sa nepremietajú do vyššieho rizika vzniku klinickej srdcovej udalosti. V klinických štúdiách, na ktorých sa zúčastnilo viac ako 15 000 pacientov, ani v prípade viac ako 90 000 pacientov v rámci štúdií uskutočnených po uvedení lieku na trh neboli hlásené žiadne prípady torsades de pointes a frekvencia závažných srdcových udalostí spojených s liečbou bola

podobná ako v prípade porovnávacieho lieku. Žiadateľ znova predložil údaje pre spoločné štúdie skúmajúce liečbu pneumónie získanej v komunite a uviedol, že nežiaduce udalosti a reakcie na liek boli o niečo menej časté v prípade pacientov liečených moxifloxaciniumchloridom. Toxikologické experimenty nenaznačili, že prvoradým cieľovým orgánom pre moxifloxaciniumchlorid je pečeň a nezistili sa v nich žiadne konkrétne rizikové faktory pre závažné hepatické udalosti. Výbor CHMP nezmenil svoje predchádzajúce stanovisko, pretože neboli predložené žiadne nové údaje. Jednoduché porovnania medzi moxifloxaciniumchloridom a spoločnými porovnávacími liekmi sú zavádzajúce v dôsledku rôznorodosti použitých komparatívnych režimov. Skoré hodnotenie účinkov moxifloxaciniumchloridu na interval QT_c ukázalo súvislosť medzi koncentráciou v plazme a intervalom QT_c v prípade zdravých jedincov a predĺženie intervalu QT_c bolo výrazne väčšie v prípade zdravých starších jedincov po užití moxifloxaciniumchloridu v porovnaní s placebom. Pre predĺžený interval QT_c sa prejavil skôr v prípade pacientov, ktorí užili moxifloxaciniumchlorid intravenózne, ako pri užití perorálneho moxifloxaciniumchloridu. Predložené údaje o EKG a analýza odľahlých hodnôt QT_c dokázali zhodné nadmerné riziko moxifloxaciniumchloridu v štúdiách skúmajúcich údaje o EKG. Treba brať do úvahy všetky nežiaduce udalosti, ktoré by potenciálne mohli odzrkadľovať arytmiu, a preto sa znova zopakovali výhrady týkajúce sa hepatotoxicity. Výbor CHMP z dôvodu bezpečnosti a pomeru prínosu a rizika nemení svoj postoj, že obidve indikácie pre použitie intravenózneho moxifloxaciniumchloridu by sa mali mať rovnaké znenie ako v prípade indikácie komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr.

Žiadateľ sa zúčastnil na ústnom vysvetlení pred výborom CHMP, ktoré sa konalo v máji 2009, počas ktorého zopakoval argumentáciu a údaje, ktoré už boli predložené v kontexte písomných odpovedí. Výbor CHMP si zachoval predchádzajúci postoj. Žiadateľ bol okrem toho požiadaný, aby vykonal úpravy v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tablety moxifloxaciniumchloridu tak, aby boli v súlade s intravenóznou zmesou, a objasnil, že tablety sa môžu používať v prípade komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr a pneumónie získanej v komunite akejkoľvek závažnosti iba vtedy, keď intravenózna liečba viedla k podstatnému zlepšeniu pacientovho stavu a zmena na perorálnu liečbu sa považuje za vhodnú. Výbor CHMP schválil nové znenie a informoval o tom žiadateľa.

Výbor CHMP sa teda domnieva, že účinnosť moxifloxaciniumchloridu v oboch požadovaných indikáciách nie je veľmi presvedčivá. Nižší 95 % IS okolo rozdielov liečby v niektorých prípadoch hraničil v jednotlivých štúdiách s prípadmi značnej početnej prevahy porovnávacích liekov v porovnaní s moxifloxaciniumchloridom. Nie je pravdepodobné, žeby moxifloxaciniumchlorid získal akékoľvek výhody v porovnaní so schválenými fluorochinolónmi v požadovaných indikáciách s výnimkou ciprofloxacínu pri liečbe pneumónie získanej v komunite (v dôsledku prirodzene nízkej účinnosti ciprofloxacínu proti *S. pneumoniae*). Neexistuje totiž žiadny klinický dôkaz na podporu tvrdenia, že moxifloxaciniumchlorid by mohol byť klinicky účinný proti organizmom, ktoré majú vyššiu odolnosť voči iným fluorochinolónom. Hoci sú údaje o účinnosti dostatočné na podporu indikácie na použitie v prípade pneumónie získanej v komunite, vyplýva z nich, že moxifloxaciniumchlorid nemusí byť taký dobrý ako niektoré alternatívne režimy.

ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA A ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSomNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Výbor CHMP teda usúdil, že použitie intravenózneho moxifloxaciniumchloridu na liečbu pneumónie získanej v komunite alebo komplikovaných infekcií kože a mäkkého tkaniva by sa malo stanoviť takto:

„[Moxifloxaciniumchlorid] 400 mg infúzny roztok je indikovaný na liečbu:

- pneumónie získanej v komunite;*
- komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr.*

Moxifloxaciniumchlorid sa má používať len vtedy, keď nie je vhodné použiť antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na úvodnú liečbu uvedených infekcií.

Treba vziať do úvahy oficiálne usmernenie na vhodné použitie antibakteriálnych liekov.“

Usúdilo sa, že účinnosť moxifloxaciniumchloridu v oboch požadovaných indikáciách je adekvátna.

Profil bezpečnosti perorálneho moxifloxaciniumchloridu sa vzťahuje aj na intravenózne moxifloxaciniumchlorid. Sú určité výhrady týkajúce sa hepatotoxicity a nežiaducich reakcií vyplývajúcich z účinkov moxifloxaciniumchloridu na vodivosť srdca. Tieto riziká môžu byť ešte väčšie pri použití intravenózne formy lieku v dôsledku rozdielov vo farmakokinetických vlastnostiach a pravdepodobne väčšej predispozície pacientov so závažnejšou pneumóniou získanou v komunite a s komplikovanými infekciami kože a kožných štruktúr pre vznik určitých nežiaducich reakcií.

Vzhľadom na tieto zváženia, výbor CHMP nepodporil tvrdenie žiadateľa, že rozdiel v pomere prínosu a rizika medzi perorálnou a intravenóznou liečbou odôvodňuje nekvalifikovanú indikáciu pre použitie intravenózneho moxifloxaciniumchloridu na liečbu pneumónie získanej v komunite.

Keďže

- účinnosť intravenózneho moxifloxaciniumchloridu (po ktorom nasleduje perorálna terapia) pri liečbe pneumónie získanej v komunite a komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív je overená, ale profil bezpečnosti intravenózneho moxifloxaciniumchloridu pri liečbe pneumónie získanej v komunite alebo komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív vyvoláva obavy najmä v súvislosti s hepatotoxicitou a účinkami na vodivosť srdca,
- vzťah prínosu a rizika použitia moxifloxaciniumchloridu na liečbu uvedených infekcií sa považoval za priaznivý len vtedy, keď nie je vhodné použiť antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na úvodnú liečbu uvedených infekcií.

Výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia v súhrne charakteristických vlastností lieku a vydanie povolení na uvedenie lieku na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III pre liek Avalox a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Poznámka: Toto SPC, obal a písomná informácia pre používateľov je verzia platná v čase rozhodnutia Európskej komisie.

Po rozhodnutí Európskej komisie členské štáty kompetentných autorít v spolupráci s referenčným členským štátom budú podľa požiadaviek informáciu o lieku aktualizovať. Preto toto SPC, obal a písomná informácia pre používateľov nemusia nevyhnutne predstavovať súčasný text.

Súvisiace názvy (pozri Prílohu I)

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Avalox a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 400 mg/250 ml infúzny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 infúzna fľaša alebo 1 infúzny vak s objemom 250 ml obsahuje 400 mg moxifloxacínu (vo forme moxifloxaciniumchloridu).

1 ml obsahuje 1,6 mg moxifloxacínu (vo forme moxifloxaciniumchloridu).

Pomocná látka: 250 ml infúzneho roztoku obsahuje 34 mmol sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Avalox je indikovaný na liečbu:

- pneumónie získanej v komunite (CAP),
- komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr (cSSSI),

Moxifloxacín sa má používať iba ak sa považuje za nevhodné použiť antibakteriálne látky, ktoré sa všeobecne odporúčajú na začiatočnú liečbu týchto infekcií.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

400 mg moxifloxacínu, podaného infúziou raz denne.

Začiatočná intravenózna liečba môže pokračovať perorálnou liečbou tabletami moxifloxacínu 400 mg, ak je to klinicky indikované.

V klinických skúšaní bola väčšina pacientov prestavená na perorálnu liečbu počas 4 dní (CAP - pneumónia získaná v komunite) alebo 6 dní (cSSSI – komplikovaná infekcia kože a kožných štruktúr).

Odporúčaná celková dĺžka intravenózne a perorálnej liečby je 7 – 14 dní pre CAP a 7 – 21 dní pre cSSSI.

Poškodenie funkcie obličiek/pečene

U pacientov s miernym až závažným poškodením funkcie obličiek alebo u pacientov s chronickou dialýzou, t.j. hemodialýzou a kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (pozri časť 5.2 pre viac podrobností) sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

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

Iné špeciálne skupiny pacientov

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

Deti a mladiství

Moxifloxacin je kontraindikovaný u detí a mladistvých v období rastu. Účinnosť a bezpečnosť moxifloxacinu nebola u detí a mladistvých stanovená (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie; **konštantná infúzia počas 60 minút** (pozri tiež časť 4.4).

Ak je lekársky indikované, infúzny roztok možno podať pomocou T-hadičky spolu s kompatibilnými infúznymi roztokmi (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na moxifloxacin, iné chinolóny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).
- Deti a mladiství v období rastu.
- Pacienti s anamnézou ochorenia/poškodenia šliach v súvislosti s liečbou chinolónmi.

V predklinických skúškach aj u ľudí sa po vystavení účinku moxifloxacinu pozorovali elektrofyziológické zmeny srdca vo forme predĺženia QT. Z hľadiska bezpečnosti lieku je preto moxifloxacin kontraindikovaný u pacientov s:

- Vrodeným alebo dokumentovaným získaným predĺžením QT
- Poruchami elektrolytov najmä s neupravenou hypokaliémiou
- Klinicky významnou bradykardiou
- Klinicky významným srdcovým zlyhaním so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory
- Predchádzajúcimi symptomatickými arytmiami v anamnéze

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

Z dôvodu obmedzených klinických údajov je moxifloxacin kontraindikovaný aj u pacientov s poškodením funkcie pečene (Child Pugh C) a u pacientov so zvýšenou hladinou transamináz > 5-násobne nad hornú hranicu normálnych hodnôt.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ukázalo sa, že u niektorých pacientov moxifloxacin predlžuje QTc interval na elektrokardiograme. Rozsah predĺženia QT sa môže zvyšovať s narastajúcimi plazmatickými koncentráciami v dôsledku rýchlej intravenózneho infúzie. Preto dĺžka infúzie nesmie byť kratšia ako odporúčaných 60 minút a nesmie sa prekročiť intravenózna dávka 400 mg raz denne. Pre viac detailov pozri nižšie a časti 4.3 a 4.5.

- Liečba moxifloxacinom sa má ukončiť ak sa počas liečby vyskytnú znaky alebo symptómy, ktoré môžu súvisieť s arytmiou srdca s nálezmi na EKG alebo bez nálezov.
Moxifloxacin sa má použiť s opatrnosťou u pacientov s akýmkoľvek stavom, ktorý je predispozíciou srdcových arytmií (napr. akútna ischemia myokardu), pretože to môže viesť k zvýšenému riziku vývoja ventrikulárnych arytmií (vrátane torsade de pointes) a zástave srdca. Pozri tiež časti 4.3 a 4.5.
Moxifloxacin sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú lieky, ktoré môžu znižovať hladiny draslíka. Pozri tiež časť 4.3.
Moxifloxacin sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú lieky, ktoré sa spájajú s klinicky významnou bradykardiou. Pozri tiež časť 4.3.
Ženy a starší pacienti môžu byť citlivejší na účinky liekov, ktoré predlžujú QTc, ako je moxifloxacin, a preto si vyžadujú špeciálnu opatrosť.
- Infúzny roztok moxifloxacinu je len na intravenózne podanie. Má sa vyhnúť intraarteriálnemu podaniu, pretože predklinické štúdie ukázali po infúzii touto cestou zápal periarteriálneho tkaniva.
- Pri fluórochinolónoch vrátane moxifloxacinu sa hlásila precitlivenosť a alergické reakcie po prvom podaní. Anafylaktické reakcie môžu progredovať do život ohrozujúceho šoku už po prvom podaní. V takýchto prípadoch sa musí moxifloxacin okamžite vysadiť a začať vhodná liečba (napr. liečba šoku).

- Po moxifloxacíne sa hlásili prípady fulminantnej hepatitídy potenciálne vedúce k zlyhaniu pečene (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.8). Ak sa vyvinú znaky a príznaky fulminantného ochorenia pečene, ako je náhly vývoj asténie spojený so žltackou, tmavým močom, sklonom ku krvácaniu alebo pečenná encefalopatia, pacientom sa má odporučiť, aby pred pokračovaním liečby vyhľadali lekára. V prípadoch, keď sa objavia známky dysfunkcie pečene majú sa vykonať funkčné pečenné testy / laboratórne vyšetrenia.
- Pri moxifloxacíne sa hlásili prípady bulózných kožných reakcií, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.8). Pacientom sa má odporučiť, aby okamžite vyhľadali svojho lekára pred pokračovaním liečby, keď sa objavia kožné a/alebo mukotické reakcie.
- Chinolóny sú známym spúšťačom záchvatov kŕčov. U pacientov s poruchami CNS, ktorí majú predispozíciu na záchvaty kŕčov alebo znížený prah pre vznik záchvatov kŕčov, sa musia použiť s opatnosťou.
- Hnačka spojená s antibiotikami (AAD) a kolitída spojená s antibiotikami (AAC), vrátane pseudomembranóznej kolitídy a hnačka spojená s *Clostridium difficile* sa hlásili v súvislosti s používaním širokospektrálnych antibiotík vrátane moxifloxacínu a v závažnosti môžu siahať od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. U pacientov s rozvinutou ťažkou formou hnačky počas alebo po použití moxifloxacínu je preto dôležité uvažovať o tejto diagnóze. Ak sa predpokladá AAD alebo AAC, alebo sú potvrdené, prebiehajúca liečba antibakteriálnymi látkami vrátane moxifloxacínu sa musí ukončiť a okamžite sa musia podniknúť adekvátne terapeutické opatrenia. Okrem toho sa na zmenšenie rizika prenosu musia podniknúť náležité opatrenia na kontrolu infekcie. U pacientov s rozvinutou ťažkou formou hnačky sú lieky, ktoré inhibujú peristaltiku, kontraindikované.
- Starší pacienti s poruchami funkcie obličiek majú používať moxifloxacín s opatnosťou, ak nie sú schopní udržať adekvátny príjem tekutín, keďže dehydratácia môže zvýšiť riziko zlyhania obličiek.
- Moxifloxacín sa s opatnosťou má používať u pacientov s myasténiou gravis, pretože príznaky sa môžu zhoršiť.
- Počas liečby chinolónmi vrátane moxifloxacínu môže dôjsť k zápalu a ruptúre šliach, najmä u starších pacientov a u tých, ktorí sú súbežne liečení kortikosteroidmi. Pri prvom znaku bolesti alebo zápalu pacienti majú prerušiť liečbu moxifloxacínom a postihnutú končatinu (končatiny) ušetriť od fyzickej aktivity.
- Pacienti s rodinnou anamnézou alebo s momentálnym nedostatkom glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy sú počas liečby chinolónmi náchylní na hemolytické reakcie. U týchto pacientov sa má preto moxifloxacín používať s opatnosťou.
- V prípade poškodenia zraku alebo iných vplyvov na oči je potrebné okamžite vyhľadať špecializovaného očného lekára.
- Ukázalo sa, že chinolóny zapríčiňujú fotosenzitívne reakcie u pacientov. Štúdie však potvrdili, že moxifloxacín má nižšie riziko vyvolať fotosenzitivitu. Pacienti sa i napriek tomu majú upozorniť, aby sa vyhýbali expozícii UV žiareniu alebo intenzívnemu a/alebo silnému slnečnému žiareniu počas liečby moxifloxacínom.
- Klinická účinnosť moxifloxacínu v liečbe závažných infekcií popálenín, fasciitídy, veľkých abscesov a infekcií diabetickej nohy s osteomyelitídou sa nestanovila.
- Tento liek obsahuje 787 mg (približne 34 mmol) sodíka v dávke. Je to potrebné zohľadniť u pacientov s kontrolovanou diétou sodíka.
- Liečba moxifloxacínom môže interferovať s testmi na kultúrach *Mycobacterium* spp. tým, že potláča rast mykobaktérií, čo spôsobuje falošne negatívne výsledky.
- Moxifloxacín sa neodporúča na liečbu infekcií MRSA. V prípade podozrenia alebo po potvrdení infekcie spôsobenej MRSA, sa má začať liečba vhodnou antibakteriálnou látkou (pozri časť 5.1).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s liekmi

Medzi moxifloxacínom a inými liekmi, ktoré môžu predĺžiť QTc interval nemožno vylúčiť aditívny účinok na QT interval. To môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií vrátane torsade de pointes. Súbežné podávanie moxifloxacínu s ktorýmkoľvek z nasledovných liekov je preto kontraindikované (pozri tiež časť 4.3):

- antiarytmiká IA triedy (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid)
- antiarytmiká III triedy (napr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)

- neuroleptiká (napr. fenotiazíny, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricyklické antidepresíva
- niektoré antimikrobiálne látky (sparfloxacin, erytromycín i.v., pentamidín, antimalariká osobitne halofantrín)
- niektoré antihistaminiká (terfenadín, astemizol, mizolastín)
- iné (cisaprid, vinkamín i.v., bepridil, difemanil).

Moxifloxacin sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí užívajú lieky, ktoré môžu znižovať hladiny draslíka alebo liekov, ktoré sa spájajú s klinicky významnou bradykardiou.

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

V skúšaníach vykonaných s dobrovoľníkmi – diabetikmi súbežná aplikácia perorálneho moxifloxacinu s glibenklamidom vyústila do približne 21 % zníženia maximálnych koncentrácií glibenklamidu v plazme. Kombinácia glibenklamidu a moxifloxacinu môže teoreticky viesť k miernej a prechodnej hyperglykémii. Pozorované farmakokinetické zmeny glibenklamidu však nevyústili do zmien farmakodynamických parametrov (glukóza v krvi, inzulín). Klinicky významné interakcie medzi moxifloxacinom a glibenklamidom sa teda nepozorovali.

Zmeny INR

Vo veľkom počte prípadov sa hlásila zvýšená aktivita perorálnych antikoagulancií u pacientov užívajúcich antibakteriálne látky, najmä fluorchinolóny, makrolidy, tetracyklíny, kotrimoxazol a niektoré cefalosporíny. Infekčné a zápalové stavy, vek a celkový stav pacienta sa javia ako rizikové faktory. Za takýchto podmienok je zložitá zhodnotiť, či infekcia alebo liečba zapríčinila poruchu INR (international normalised ratio). Bezpečnostným opatrením môže byť častejšie sledovanie INR. V prípade potreby sa dávka perorálneho antikoagulantu má vhodne upraviť.

Klinické skúšania neukázali po súbežnej aplikácii moxifloxacinu s ranitidínom, probenecidom, perorálnymi kontraceptívami, doplnkami vápnika, parenterálne podaným morfinom, teofylínom alebo itakonazolom žiadne interakcie.

Štúdie *in vitro* s ľudskými enzýmami cytochrómu P-450 podporujú tieto nálezy. Vzhľadom na tieto výsledky metabolická interakcia prostredníctvom enzýmov cytochrómu P-450 nie je pravdepodobná.

Interakcia so stravou

Moxifloxacin nemá klinicky významné interakcie so stravou vrátane mliečnych výrobkov.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí sa nehodnotila bezpečnosť moxifloxacinu v gravidite. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Z dôvodu rizika poškodenia chrupavky nosných kĺbov vyvíjajúcich sa experimentálnych zvierat po fluorchinolónoch a reverzibilnom poškodení kĺbov popísanom u detí, ktoré dostávali niektoré fluorchinolóny sa moxifloxacin nesmie používať u gravidných žien (pozri časť 4.3).

Laktácia

Nie sú k dispozícii údaje o laktácii alebo dojčiacich ženách. Predklinické údaje ukazujú, že malé množstvá moxifloxacinu prechádzajú do materského mlieka. V dôsledku absencie údajov u ľudí a rizika poškodenia chrupavky nosných kĺbov vyvíjajúcich sa experimentálnych zvierat po fluorchinolónoch je dojčenie počas liečby moxifloxacinom kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaniach s denným podávaním moxifloxacínu 400 mg intravenóznou alebo perorálnou cestou sú usporiadané podľa nižšie uvedených frekvencií:

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

Trieda orgánových systémov	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Veľmi zriedkavé <1/10 000
Infekcie a nákazy	Superinfekcie v dôsledku rezistentných baktérií alebo húb, napr. orálna a vaginálna kandidóza			
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia Leukopénia (leukopénie) Neutropénia Trombocytopénia Trombocytémia Krvná eozinofília Predĺžený protrombínový čas/ zvýšené INR		Zvýšená hladina protrombínu / znížené INR
Poruchy imunitného systému		Alergická reakcia (pozri časť 4.4)	Anafylaxia vrátane veľmi zriedkavého život ohrozujúceho šoku (pozri časť 4.4) Alergický edém / angioedém (vrátane laryngálneho edému, potenciálne život ohrozujúcemu, pozri časť 4.4)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyperlipidémia	Hyperglykémia Hyperurikémia	

Trieda orgánových systémov	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Veľmi zriedkavé <1/10 000
Psychické poruchy		Anxiózne reakcie Psychomotorická hyperaktivita / agitácia	Emocionálna labilita Depresia (vo veľmi zriedkavých prípadoch potenciálne kulminujúca do samopoškodzujúceho správania) Halucinácie	Depersonalizácia Psychotické reakcie (potenciálne kulminujúce do samopoškodzujúceho správania)
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy Závrat	Parestézia a Dysestézia Poruchy chuti (vrátane ageúzie vo veľmi zriedkavých prípadoch) Zmätenosť a dezorientácia Poruchy spánku (hlavne insomnie) Tremor Vertigo Spavosť	Hypoestézia Poruchy čuchu (vrátane anosmie) Abnormálne sny Poruchy koordinácie (vrátane porúch chôdze, najmä v dôsledku závratu alebo vertiga) Záchvaty vrátane záchvatov grand mal (pozri časť 4.4) Narušená pozornosť Poruchy reči Amnézia	Hyperestézia
Poruchy oka		Poruchy zraku vrátane diplopie a rozmazaného videnia (najmä v dôsledku reakcií CNS, pozri časť 4.4)		
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Predĺženie QT u pacientov s hypokaliémiou (pozri časť 4.4)	Predĺženie QT (pozri časť 4.4) Palpitácie Tachykardia Fibrilácia predsiení Angina pectoris Vazodilatácia	Ventrikulárne tachyarytmie Synkopa (t.j. akútna a krátkodobá strata vedomia) Hypertenzia Hypotenzia	Nešpecifikované arytmie Torsade de Pointes (pozri časť 4.4) Zástava srdca (pozri časť 4.4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe (vrátane astmatických stavov)		

Trieda orgánových systémov	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Veľmi zriedkavé <1/10 000
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu	Nauzea Vracanie Gastrointestinálne bolesti a bolesti brucha Hnačka	Anorexia Zápcha Dyspepsia Flatulencia Gastritída Zvýšená amyláza	Dysfágia Stomatitída Kolitída súvisiaca s antibiotikami (vrátane pseudomembra- nóznej kolitídy, vo veľmi zriedkavých prípadoch spojená so život ohrozujúcimi komplikáciami, pozri časť 4.4)	
Poruchy pečene a žľových ciest	Zvýšenie transamináz	Poškodenie funkcie pečene (vrátane zvýšenia LDH) Zvýšený bilirubín Zvýšená gama- glutamyl- transferáza Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Žltacka Hepatitída (prevažne cholestatická)	Fulminantná hepatitída potenciálne vedúca k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene, (vrátane fatálnych prípadoch, pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus Vyrážka Žihľavka Suchá koža		Bulózne kožné reakcie, ako je Stevensov- Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (potenciálne život ohrozujúca, pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia Myalgia	Tendinitída (pozri časť 4.4) Svalové kŕče Trhanie svalov	Ruptúra šľachy (pozri časť 4.4) Artritída Rigidita svalstva Exacerbácia príznakov myasténie gravis (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest		Dehydratácia	Poškodenie funkcie obličiek (vrátane zvýšenia BUN a kreatinínu) Zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4)	

Trieda orgánových systémov	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Veľmi zriedkavé <1/10 000
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste injekcie a infúzie	Pocit nepohody (prevažne asténia alebo únava) Bolestivé stavy (vrátane bolesti chrbta, hrude, panvy a končatín) Potenie (Trombo-) Flebitída v mieste infúzie	Edém	

Nasledovné nežiaduce účinky mali vyššiu frekvenciu kategórie v podskupine i.v. liečených pacientov so subsekvenčnou perorálnou liečbou alebo bez nej:

Časté: Zvýšená gama-glutamyl-transferáza

Menej časté: Ventrikulárne tachyarytmie, hypotenzia, edém, kolitída súvisiaca s antibiotikami (vrátane pseudomembranóznej kolitídy, vo veľmi zriedkavých prípadoch spojená so život ohrozujúcimi komplikáciami, pozri časť 4.4), záchvaty vrátane záchvatov grand mal (pozri časť 4.4), halucinácie, poškodenie funkcie obličiek (vrátane zvýšenia BUN a kreatinínu), zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4).

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po liečbe inými fluórochinolónmi hlásili nasledovné nežiaduce účinky, ktoré sa môžu pravdepodobne vyskytnúť aj počas liečby moxifloxacinom: prechodná strata videnia, hypernatriémia, hyperkalciémia, hemolýza, rhabdomyolýza, reakcie fotosenzitivity (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Po náhodnom predávkovaní sa neodporúčajú žiadne špecifické opatrenia. Má sa začať s celkovou symptomatickou liečbou. Súbežná aplikácia aktívneho uhlia s perorálnou alebo intravenóznou dávkou moxifloxacinu 400 mg zníži systémovú dostupnosť liečiva o viac ako 80 % a 20 % v uvedenom poradí. V prípadoch perorálneho predávkovania môže byť na zabránenie nadmerne vysokej systémovej expozícii moxifloxacinu prospešné skoré použitie aktívneho uhlia počas absorpcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Chinolónové antibiotiká, fluórochinolóny, ATC kód: J01MA14

Mechanizmus účinku

Moxifloxacin inhibuje bakteriálne topoizomerázy typu II (DNA gyrázu a topoizomerázu IV), ktoré sú potrebné na replikáciu, transkripciu a reparáciu bakteriálnej DNA.

PK/PD

Fluórochinolóny vykazujú koncentráciou podmienený smrtiaci účinok na baktérie. Farmakodynamické štúdie s fluórochinolónmi na modeloch infekcií zvierat a v klinických skúšaniach u ľudí ukázali, že primárny činiteľ účinnosti je pomer AUC₂₄/MIC.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia fluórochinolónov môže nastať prostredníctvom mutácií na DNA gyráze a topoizomeráze IV. Iné mechanizmy môžu zahŕňať nadmernú expresiu efluxných púmp, impermeabilitu a proteínmi sprostredkovanú ochranu DNA gyrázy.

Medzi moxifloxacinom a inými fluórochinolónmi možno očakávať skríženú rezistenciu. Účinok moxifloxacinu nie je ovplyvnený mechanizmami rezistencie, ktoré sú špecifické pre iné triedy antibakteriálnych látok.

Limity citlivosti

EUCAST klinické MIC limity citlivosti pre moxifloxacin (31.01.2006):

Mikroorganizmus	Citlivý	Rezistentný
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> Skupiny A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> a <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Limity citlivosti súvisiace s nešpecifickými druhmi*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Limity citlivosti súvisiace s nešpecifickými druhmi sa stanovili predovšetkým na základe farmakokinetických/farmakodynamických údajov a sú nezávislé od distribúcií MIC špecifických druhov. Používajú sa iba pre druhy, pre ktoré sa nestanovil limit citlivosti pre špecifické druhy a nie sú použiteľné pre druhy, kde je ešte potrebné stanoviť kritériá interpretácie (gramnegatívne anaeróby).		

Mikrobiologická citlivosť

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

Bežne citlivé druhy
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Skupina B) Skupina <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> a <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Skupina A)
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u> <i>Prevotella</i> spp. *
<u>“Iné” mikroorganizmy</u> <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Spravidla rezistentné organizmy
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Aktivita bola uspokojuvito dokázaná v klinických štúdiách. ⁺ <i>S. aureus</i> rezistentný na meticilín má vysokú pravdepodobnosť rezistencie na fluórochinolóny. Pre <i>S. aureus</i> rezistentný na meticilín sa hlásila > 50% miera rezistencie na moxifloxacin. [#] ESBL-produkujúce kmene sú zvyčajne tiež rezistentné na fluórochinolóny

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a biologická dostupnosť

Po jednorazovej 400 mg 1-hodinovej intravenózne infúzii sa na konci infúzie pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie približne 4,1 mg/l, čo zodpovedá priemernému zvýšeniu približne o 26 % v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované po perorálnom podaní (3,1 mg/ml). AUC hodnota približne 39 mg.h/l po i.v. podaní je iba mierne vyššia ako tá, ktorá sa pozorovala po perorálnom podaní (35 mg.h/l) v súlade s absolútnou biologickou dostupnosťou približne 91 %.

U pacientov nie je potrebná úprava dávky intravenózneho moxifloxacinu v súvislosti s vekom alebo pohlavím.

Farmakokinetika je lineárna v rozmedzí 50 – 1200 mg jednorazovej perorálnej dávky až do 600 mg jednorazovej intravenózne dávky a až do 600 mg dávky raz denne počas 10 dní.

Distribúcia

Moxifloxacin sa rýchlo distribuuje do extravaskulárneho priestoru. Rovnovážny distribučný objem (V_{ss}) je asi 2 l/kg. *In vitro* a *ex vivo* experimenty ukázali väzbu na proteíny približne 40-42 % nezávislú od koncentrácie liečiva. Moxifloxacin sa viaže prevažne na sérové albumíny.

Maximálne koncentrácie 5,4 mg/kg a 20,7 mg/l (geometrický priemer) sa dosiahli v bronchiálnej sliznici a v tekutine epitelálnej výstelky (v uvedenom poradí) 2,2 hodiny po perorálnej dávke. Zodpovedajúca maximálna koncentrácia v alveolárnych makrofágoch činí 56,7 mg/kg. V tekutine kožného boli koncentrácie 1,75 mg/l pozorované 10 hodín po intravenóznom podaní. V intersticiálnej tekutine boli časové profily voľnej koncentrácie podobné tým, ktoré sa zistili pri voľných maximálnych koncentráciách v plazme 1,0 mg/l (geometrický priemer) dosiahnutých približne 1,8 hodiny po intravenózne dávke.

Metabolizmus

Moxifloxacin prechádza II. fázou biotransformácie a vylučuje sa obličkami (približne 40 %) a žľčovými/fekálnymi cestami (približne 60 %) ako nezmenené liečivo a tiež vo forme tiozlúčeniny (M1) a glukuronidu (M2). M1 a M2 sú jediné významné metabolity u ľudí, oba sú mikrobiologicky neaktívne.

V klinickej fáze I a *in vitro* štúdiách sa nepozorovali metabolické farmakokinetické interakcie s ostatnými liečivami prechádzajúcimi I. fázou biotransformácie zahŕňajúcej enzým cytochrómu P-450. Nie sú žiadne známky oxidačného metabolizmu.

Eliminácia

Moxifloxacin sa z plazmy eliminuje s priemerným konečným polčasom približne 12 hodín. Po dávke 400 mg je priemerný zdanlivý celkový telesný klírens v rozmedzí od 179 až 246 ml/min. Po 400 mg intravenózne infúzi sa izolovalo približne 22 % nezmeneného liečiva z moču a asi 26 % zo stolice. Po intravenóznom podaní liečiva izolovaná dávka (nezmenené liečivo a metabolity) celkovo predstavovala približne 98 %. Renálny klírens predstavuje asi 24 – 53 ml/min, čo naznačuje čiastočnú tubulárnu reabsorpciu liečiva z obličiek. Súbežné podávanie moxifloxacinu s ranitidínom alebo probenecidom nezmenilo renálny klírens základného liečiva.

Farmakokinetické vlastnosti moxifloxacinu nie sú signifikantne odlišné u pacientov s poškodením funkcie obličiek (vrátane klírensu kreatinínu > 20 ml/min/ $1,73\text{m}^2$). Ak je znížená funkcia obličiek zvýšia sa koncentrácie M2 metabolitu (glukuronidu) až na faktor 2,5 (s klírensom kreatinínu < 30 ml/min/ $1,73\text{m}^2$).

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V konvenčných štúdiách po opakovanom podaní moxifloxacinu sa odhalila hematologická a hepatálna toxicita u hlodavcov i nehlodavcov. Toxické účinky na CNS sa pozorovali u opíc. Tieto účinky sa vyskytli po podaní vysokých dávok moxifloxacinu alebo po dlhodobej liečbe.

U psov vyvolali vysoké perorálne dávky (≥ 60 mg/kg), ktoré viedli k plazmatickým koncentráciám ≥ 20 mg/l, zmeny na elektroretinograme a v ojedinelých prípadoch aj atrofiu retiny. Po intravenóznom podaní boli nálezy príznačné systémovej toxicite a boli najvýraznejšie, keď sa moxifloxacin podával ako bolusová injekcia (45 mg/kg), ale neboli pozorované ak sa moxifloxacin (40 mg/kg) podával ako pomalá infúzia počas 50 minút.

Po intraarteriálnej injekcii sa pozorovali zápalové zmeny zahŕňajúce peri-arteriálne mäkké tkanivá čo naznačuje, že je potrebné sa vyhnúť intraarteriálnej aplikácii moxifloxacinu.

Moxifloxacin vykazoval genotoxicitu v *in vitro* testoch na baktériách alebo cicavčích bunkách. V *in vivo* testoch sa nepozorovali známky genotoxicity i napriek skutočnosti, že sa použili veľmi vysoké dávky moxifloxacinu. Na potkanoch moxifloxacin nebol na skúškach iniciácie/propagácie karcinogénny.

In vitro, moxifloxacin ukázal srdcové elektrofyziologické vlastnosti, ktoré môžu vyvolať predĺženie QT intervalu, už dokonca pri vysokých koncentráciách.

Po intravenóznom podaní moxifloxacinu psom (30 mg/kg podaných infúziou 15, 30 alebo 60 minút) bol stupeň predĺženia QT jasne závislý od rýchlosti infúzie, napr. skrátenie infúzneho času zvýraznilo predĺženie QT intervalu. Pri dávke 30 mg/kg podanej infúziou počas 60 minút sa nepozorovalo predĺženie QT intervalu.

Reprodukčné štúdie vykonané na potkanoch, králikoch a opiciach ukázali, že dochádza k placentárnemu prenosu moxifloxacinu. Štúdie na potkanoch (p.o. a i.v.) a opiciach (p.o.) nepotvrdili známky teratogenity alebo poruchy fertility po podaní moxifloxacinu. Na plodoch králikov sa pozorovala mierne zvýšená incidencia malformácií stavcov a rebier, no len po dávke (20 mg/kg i.v.), ktorá sa spájala so závažnou toxicitou pre matku. U opíc a králikov sa pri ľudských terapeutických plazmatických koncentráciách pozoroval zvýšený počet potratov.

Chinolóny vrátane moxifloxacinu sú známe tým, že spôsobujú vznik lézií v chrupavke veľkých diarthrózných kĺbov dospievajúcich zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nasledovné roztoky sú inkompatibilné s infúznym roztokom moxifloxacinu:

10 % a 20 % roztoky chloridu sodného

4,2 % a 8,4 % roztoky hydrogénuhličitanu sodného

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Polyolefinové infúzne vaky: 3 roky

Sklenené infúzne fľaše: 5 rokov

Použite okamžite po prvom otvorení a/alebo nariedení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyolefinové infúzne vaky s polypropylénovým miestom na vpich chráneným hliníkovou fóliou. 250 ml balenia sú dostupné v škatuliach po 5 a 12 infúzných vakov.

Bezfarebné sklenené infúzne fľaše (typ 2) s chlórbutylovou gumovou zátkou ako uzáverom. 250 ml infúzna fľaša je dostupná v baleniach po 1 a 5 infúzných fľaš.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí znehodnotiť. Zistilo sa, že s infúznym roztokom moxifloxacinu 400 mg sú kompatibilné nasledovné ko-infúzie: voda na injekciu, chlorid sodný 0,9 %, chlorid sodný 1 molárny, 5 %/10 %/40 % glukóza, 20 % xylitol, Ringerov roztok, zložený roztok mliečnanu sodného (Hartmannov roztok, Ringerov laktátový roztok). Infúzny roztok moxifloxacinu sa nesmie podávať v jednej infúzii s inými liečivami. Nepoužívajte, ak sú viditeľné akékoľvek pevné častice alebo ak je roztok zakalený. Uchovávanie pri nízkej teplote môže spôsobiť precipitáciu, ktorá sa upraví pri izbovej teplote. Preto sa neodporúča uchovávať infúzny roztok v chladničke.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA PRE JEDNOTKOVÉ BALENIE A ŠTÍTOK – SKLENENÁ INFÚZNA FĽAŠA

1. NÁZOV LIEKU

Avalox a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 400 mg/ 250 ml infúzny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
moxifloxacín

2. LIEČIVO

1 infúzna fľaša s 250 ml obsahuje 400 mg moxifloxacínu (ako moxifloxacíniumchlorid).
1 ml obsahuje 1,6 mg moxifloxacínu vo forme moxifloxacíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovú (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH) a vodu na injekciu.
Obsah sodíka: 34 mmol/250 ml

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 infúzna fľaša s 250 ml infúzneho roztoku
Zložka viacjednotkového balenia

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Podáva sa konštantnou rýchlosťou počas 60 minút.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite okamžite po prvom otvorení a/alebo nariedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL PRE VIACJEDNOTKOVÉ BALENIE – SKLENENÁ INFÚZNA Fľaša

1. NÁZOV LIEKU

Avalox a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 400 mg/ 250 ml infúzny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
moxifloxacin

2. LIEČIVO

1 infúzna fľaša s 250 ml obsahuje 400 mg moxifloxacinu (ako moxifloxaciniumchlorid).
1 ml obsahuje 1,6 mg moxifloxacinu vo forme moxifloxaciniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovú (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH) a vodu na injekciu.
Obsah sodíka: 34 mmol/250 ml

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 infúzných fliaš s 250 ml infúzneho roztoku
Viacjednotkové balenie

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Podáva sa konštantnou rýchlosťou počas 60 minút.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Použite okamžite po prvom otvorení a/alebo nariedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OBAL A INFÚZNY VAK

1. NÁZOV LIEKU

Avalox a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 400 mg/ 250 ml infúzny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
moxifloxacín

2. LIEČIVO

1 infúzny vak s 250 ml obsahuje 400 mg moxifloxacínu (ako moxifloxacíniumchlorid).
1 ml obsahuje 1,6 mg moxifloxacínu vo forme moxifloxacíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovú (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH) a vodu na injekciu.
Obsah sodíka: 34 mmol/250 ml

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 infúzny vak s 250 ml infúzneho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Podáva sa konštantnou rýchlosťou počas 60 minút.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:
Použite okamžite po prvom otvorení a/alebo nariedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA PRE OBAL - INFÚZNY VAK

1. NÁZOV LIEKU

Avalox a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 400 mg/ 250 ml infúzny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
moxifloxacín

2. LIEČIVO

1 infúzny vak s 250 ml obsahuje 400 mg moxifloxacínu (ako moxifloxacíniumchlorid).
1 ml obsahuje 1,6 mg moxifloxacínu vo forme moxifloxacíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovú (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH) a vodu na injekciu.
Obsah sodíka: 34 mmol/250 ml

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 infúzných vakov s 250 ml infúzneho roztoku
12 infúzných vakov s 250 ml infúzneho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Podáva sa konštantnou rýchlosťou počas 60 minút.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Použite okamžite po prvom otvorení a/alebo nariedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Avalox a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) 400 mg/ 250 ml infúzny roztok

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liečivo: moxifloxacín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy. Tento liek nepoužívajte opätovne bez lekárskeho predpisu, ani ak chcete liečiť podobné ochorenie.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

[Má byť vyplnené národne]

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Avalox a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Avalox
3. Ako používať Avalox
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Avalox
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE AVALOX A NA ČO SA POUŽÍVA

Avalox obsahuje liečivo moxifloxacín, ktoré patrí do skupiny antibiotík nazývaných fluórochinolóny. Avalox pôsobí tak, že ničí baktérie, ktoré vyvolávajú infekcie, ak sú spôsobené baktériami citlivými na moxifloxacín.

U dospelých sa Avalox používa na liečbu nasledovných bakteriálnych infekcií:

- pľúcna infekcia (zápal pľúc) získaná mimo nemocnice,
- infekcie kože a mäkkých tkanív.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE AVALOX

Ak si nie ste istý, či patríte do skupiny pacientov popísaných nižšie, kontaktujte svojho lekára.

Nepoužívajte Avalox

- Keď ste alergický (precitlivý) na liečivo moxifloxacín, na niektoré iné chinolónové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek (pozri časť 6. *Ďalšie informácie*) Avaloxu.
- Keď ste tehotná alebo dojčíte.
- Keď ste dieťa alebo mladistvý v období rastu.
- Keď máte v anamnéze ochorenie šliach alebo ťažkosti, ktoré súviseli s liečbou chinolónovými antibiotikami (pozri časti *Buďte zvlášť opatrný ...* a 4. *Možné vedľajšie účinky*).
- Keď ste sa narodili alebo ste mali nejaký stav s určitými abnormálnymi zmenami na elektrokardiograme (EKG, záznam elektrickej aktivity srdca).

Keď máte nerovnováhu solí v krvi, najmä nízke koncentrácie draslíka v krvi (hypokaliémiu), ktoré nie sú v súčasnosti upravené liečbou.

- Keď máte veľmi pomalú tepovú frekvenciu (bradykardiu).
- Keď máte slabé srdce (srdcové zlyhanie).
- Keď máte v anamnéze abnormálne srdcové rytmy (arytmie).
- Keď užívate ďalšie lieky, ktoré vedú k určitým abnormálnym zmenám na EKG (pozri časť *Užívanie iných liekov*).
- Keď máte závažné ochorenie pečene alebo pečeňové enzýmy (transaminázy), ktoré sú vyššie ako 5-násobok nad hornou hranicou normálnych hodnôt.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Avaloxu

Pred prvým použitím Avaloxu

- Avalox môže prechodne zmeniť EKG Vášho srdca, čo môže veľmi zriedkavo viesť k život ohrozujúcim poruchám srdcového rytmu. Ak ste žena alebo starší človek môžete byť na zmeny EKG citlivejší. Ak máte zhoršené zásobovanie Vášho srdcového svalu krvou, pred podaním Avaloxu to konzultujte s lekárom, pretože to môže zvýšiť riziko porúch srdcového rytmu.
- Ak v súčasnosti užívate nejaký liek, ktorý znižuje hladiny draslíka vo Vašej krvi, pred užívaním Avaloxu sa poraďte so svojím lekárom, pretože to môže zvýšiť riziko porúch srdcového rytmu.
- Ak máte búšenia srdca alebo nepravidelný tep srdca počas liečby, musíte ukončiť užívanie Avaloxu a okamžite informovať svojho lekára.
- Keď máte epilepsiu alebo stav, ktorý Vám vyvoláva náchylnosť mať kŕčovité záchvaty, pred užívaním Avaloxu to povedzte svojmu lekárovi.
- Keď máte myasténiu gravis, používanie Avaloxu môže zhoršiť príznaky Vášho ochorenia. Ak si myslíte, že sa Vás to týka, ihneď vyhľadajte svojho lekára.
- Keď máte Vy alebo niekto z Vašej rodiny nedostatok glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (vzácne dedičné ochorenie), informujte svojho lekára, ktorý rozhodne, či je Avalox pre Vás vhodný.

Ak používate Avalox

- Riziko srdcových abnormalít sa môže zvýšiť s dávkou a s rýchlosťou infúzie do Vašej žily.
- Avalox sa musí podávať iba intravenózne (do žily), nesmie sa podať do tepny.
- Jestvuje zriedkavá možnosť, že môžete mať závažnú náhlu alergickú reakciu (anafylaktickú reakciu/šok) už po prvej dávke s príznakmi, ktoré môžu zahŕňať tlak v hrudníku, pocit točenia hlavy, pocit nevoľnosti alebo mdloby, alebo závrat pri vstávaní. Ak sa tak stane, liečba Avaloxom infúznym intravenóznym roztokom sa musí okamžite prerušiť.
- Avalox môže spôsobiť prudký a závažný zápal pečene, ktorý môže viesť život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene (vrátane smrteľných prípadov, pozri časť 4. *Možné vedľajšie účinky*). Ak náhle začnete pociťovať nepohodu alebo spozorujete zožltnutie očných bielok, tmavý moč, svrbenie kože, náchylnosť na krvácanie alebo poruchy myslenia alebo nespavosť, pred pokračovaním liečby sa obráťte na svojho lekára.
- Ak sa u Vás vyvinie kožná reakcia alebo tvorba pľuzgierov a/alebo odlupovanie kože a/alebo reakcie na slizniciach (pozri časť 4. *Možné vedľajšie účinky*), ihneď vyhľadajte svojho lekára skôr, ako budete pokračovať v liečbe.
- Počas užívania alebo po užívaní antibiotík vrátane Avaloxu sa u Vás môže vyvinúť hnačka. Ak je závažná či pretrvávajúca alebo si všimnete, že Vaša stolica obsahuje krv alebo hlien, okamžite musíte ukončiť užívanie Avaloxu a vyhľadať svojho lekára. Pri tomto stave nesmiete užívať lieky, ktoré zabraňujú alebo spomaľujú pohyb hrubého čreva.
- Ak ste starší človek s existujúcimi ťažkosťami obličiek dbajte na to, aby bol Váš príjem tekutín dostatočný, pretože dehydratácia môže zvýšiť riziko zlyhania obličiek.
- Avalox môže príležitostne spôsobiť bolesť a zápal Vašich šliach, najmä ak ste starší človek alebo ak sa súčasne liečite kortikosteroidmi. Pri prvom znaku akejkoľvek bolesti alebo zápale musíte ukončiť užívanie Avaloxu, postihnutú končatinu ušetriť od fyzickej aktivity a okamžite sa obrátiť na svojho lekára.
- Ak sa Vám počas užívania Avaloxu poškodí zrak alebo ak máte nejaké iné očné poruchy okamžite vyhľadajte špecializovaného očného lekára.

- Chinolónové antibiotiká môžu zvýšiť citlivosť Vašej kože na slnečné lúče alebo UV žiarenie. Počas užívania Avaloxu sa musíte vyhnúť dlhodobému vystaveniu slnečným lúčom alebo silným slnečným lúčom a nesmiete navštevovať solárium alebo používať nejaký iný zdroj UV žiarenia (napr. lampa).
- Skúsenosti s použitím Avaloxu sekvenčne vnútrožilovo/perorálne na liečbu pľúcnej infekcie (zápal pľúc) získanej mimo nemocnice sú obmedzené.
- Účinnosť Avaloxu na liečbu závažných popálenín, infekcií hlbokých tkanív, veľkých hnisavých vredov (abscesov) a infekcií diabetickej nohy s osteomyelitídou (infekcia kostnej drene) sa nestanovila.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky okrem Avaloxu, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Pri Avaloxe musíte zohľadniť nasledovné:

- Ak počas liečby Avaloxom infúznym intravenóznym roztokom užívate ďalšie lieky, ktoré ovplyvňujú Vaše srdce jestvuje zvýšené riziko zmien Vášho srdcového rytmu. Počas liečby Avaloxom preto neužívajte nasledovné lieky: lieky, ktoré patria do skupiny antiarytmík (napr. chinidín, hydrochinidín, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), neuroleptiká (napr. fenotiazíny, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid), tricyklické antidepresíva, niektoré antimikrobiálne látky (napr. spartfloxacin, vnútrožilovo podávaný erytromycín, pentamidín, antimalariká najmä halofantrin), niektoré antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, mizolastín) a iné lieky (napr. cisaprid, vnútrožilovo podávaný vinkamín, bepridil a difemanil).
- Špeciálna opatrosť je potrebná ak užívate iné lieky, ktoré môžu znížiť Vaše hladiny draslíka v krvi alebo vyvolať spomalenie srdcového tepu, pretože toto môže počas užívania Avaloxu tiež zvýšiť riziko závažných porúch srdcového rytmu.
- Ak súčasne užívate perorálne antikoagulanty (napr. warfarín) pre Vášho lekára môže byť potrebné kontrolovať čas krvnej zrážavosti.

Používanie Avaloxu s jedlom a nápojmi

Účinok Avaloxu nie je ovplyvnený jedlom vrátane mliečnych výrobkov.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo ak dojčíte nepoužívajte Avalox.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Avalox Vám môže spôsobiť pocit točenia hlavy alebo závrat alebo krátky čas môžete mať mdloby. Ak ste týmto spôsobom ovplyvnený nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Avaloxu

Liek obsahuje 787 mg (približne 34 mmol) sodíka v dávke. Ak ste na diéte s kontrolovaným obsahom soli, okamžite, prosím, informujte svojho lekára.

3. AKO POUŽÍVAŤ AVALOX

Avalox Vám vždy podá lekár alebo zdravotnícky pracovník.

Zvyčajná dávka pre dospelých je jedna infúzna fľaša (infúzny vak) jedenkrát denne.

Avalox je na vnútrožilové použitie. Váš lekár musí zabezpečiť, aby sa infúzia podávala konštantnou rýchlosťou počas 60 minút.

U starších pacientov, u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou alebo u pacientov s ťažkosťami obličiek sa nevyžaduje úprava dávky.

Dĺžku liečby Avaloxom určí lekár. V niektorých prípadoch začne lekár liečbu Avaloxom infúznym roztokom a potom bude pokračovať v liečbe tabletami Avaloxu.

Dĺžka liečby závisí od druhu infekcie a ako dobre budete na liečbu reagovať, no odporúčané dĺžky používania sú:

- pľúcna infekcia (zápal pľúc) získaná mimo nemocnice 7 - 14 dní
Väčšina pacientov so zápalom pľúc bola po 4 dňoch prestavená na perorálnu liečbu tabletami Avaloxu.

- infekcie kože a mäkkých tkanív 7 - 21 dní
Pre pacientov s komplikovanými infekciami kože a kožných štruktúr bola priemerná dĺžka vnútrožilovej liečby približne 6 dní a priemerná celková dĺžka liečby (infúzie nasledované tabletami) bola 13 dní.

Je dôležité, aby ste dokončili liečebný cyklus, aj ak sa po niekoľkých dňoch začnete cítiť lepšie. Ak ukončíte užívanie lieku príliš skoro infekcia sa nemusí úplne vyliečiť, infekcia sa môže vrátiť alebo sa môže Váš stav zhoršiť a môžete si vytvoriť aj rezistenciu baktérií na antibiotikum.

Odporúčaná dávka a dĺžka liečby sa nesmie prekročiť (pozri časť 2. *Pred používaním Avaloxu..., Bud'te zvlášť opatrný ...*).

Ak dostanete viac Avaloxu, ako máte

Ak máte pochybnosti, že ste mohli dostať príliš veľa Avaloxu, okamžite vyhľadajte lekára.

Ak zabudnete dávku Avaloxu

Ak máte pochybnosti, že ste mohli zabudnúť dávku Avaloxu, okamžite vyhľadajte lekára.

Ak prestanete používať Avalox

Ak ukončíte užívanie lieku príliš skoro, infekcia sa nemusí úplne vyliečiť. Ak chcete ukončiť liečbu Avaloxom infúznym intravenóznym roztokom a tabletami Avaloxu pred ukončením liečebného cyklu, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Avalox môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledovné vedľajšie účinky sa pozorovali počas liečby Avaloxom. Frekvencia možných vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná pomocou použitia nasledovnej konvencie:

Veľmi časté:	postihujú viac ako 1 pacienta z 10
Časté:	postihujú 1 až 10 pacientov zo 100
Menej časté:	postihujú 1 až 10 pacientov z 1000
Zriedkavé:	postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000
Veľmi zriedkavé:	postihujú menej ako 1 pacienta z 10 000
Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)	

Infekcie

Časté: Infekcie spôsobené rezistentnými baktériami alebo hubami, napr. infekcie ústnej dutiny alebo pošvy spôsobené kvasinkou kandidou

Krv a lymfatický systém

Menej časté:	nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet špeciálnych bielych krviniek (neutrofilov), zníženie alebo zvýšenie špeciálnych krvných buniek nevyhnutných na zrážavosť krvi, zvýšenie špecializovaných bielych krviniek (eozinofily), znížená zrážavosť krvi
Veľmi zriedkavé:	zvýšená zrážavosť krvi

Alergické reakcie

Menej časté:	alergická reakcia
Zriedkavé:	závažná náhla celková alergická reakcia vrátane veľmi zriedkavého život ohrozujúceho šoku (napr. dýchavičnosť, pokles krvného tlaku, zrýchlený pulz), opuch (vrátane potenciálne život ohrozujúceho opuchu dýchacích ciest)

Zmeny výsledkov laboratórnych testov

Menej časté:	zvýšenie krvných lipidov (tukov)
Zriedkavé:	zvýšenie krvného cukru, zvýšenie kyseliny močovej v krvi

Psychické účinky

Menej časté:	úzkosť, nepokoj/rozrušenie
Zriedkavé:	citová nestálosť, depresia (vo veľmi zriedkavých prípadoch vedúca k samoublíženiu), halucinácie
Veľmi zriedkavé:	pocit odosobnenia (nebiť sám sebou), duševná choroba (potenciálne vedúca k samoublíženiu)

Nervový systém

Časté:	bolesť hlavy, závrat
Menej časté:	pocit mravčenia (štípanie a pichanie) a/alebo znížená citlivosť, zmeny chuti (vo veľmi zriedkavých prípadoch strata chuti), zmätenosť a dezorientácia, poruchy spánku (hlavne nespavosť), tras, pocit závratu (točenie hlavy alebo odpadnutie), spavosť
Zriedkavé:	porušená citlivosť kože, zmeny čuchu (vrátane straty čuchu), abnormálne sny, poruchy rovnováhy a zlá koordinácia (v dôsledku závratu), kŕčovité záchvaty, narušená pozornosť, poruchy reči, čiastočná alebo úplná strata pamäti
Veľmi zriedkavé:	zvýšená citlivosť kože

Oči

Menej časté:	poruchy videnia vrátane dvojitého a rozmazaného videnia
--------------	---

Uši

Zriedkavé:	zvonenie/hučanie v ušiach
------------	---------------------------

Srdcovo-cievny systém

Časté:	u pacientov so zníženou hladinou draslíka v krvi výrazné zmeny elektrickej aktivity srdca (EKG)
Menej časté:	výrazné zmeny elektrickej aktivity srdca (EKG), búšenie srdca, nepravidelný a zrýchlený tep srdca, závažné abnormality srdcového rytmu, angína pectoris, očervenenie
Zriedkavé:	anormálne rýchly tep, mdloba, vysoký krvný tlak, nízky krvný tlak
Veľmi zriedkavé:	nešpecifické abnormálne srdcové rytmy, nepravidelný tep srdca (Torsades de Pointes), zástava srdca (pozri časť 2. <i>Pred používaním Avaloxu...</i>)

Dýchacia sústava

Menej časté:	dýchavičnosť vrátane astmatických stavov
--------------	--

Tráviaca sústava

Časté:	nevoľnosť, vracanie, bolesť žalúdka a brucha, hnačka
Menej časté:	nechutenstvo, vetry a zápcha, podráždený žalúdok (porucha trávenia/pálenie záhy), zápal žalúdka, zvýšenie špeciálneho tráviaceho enzýmu v krvi (amyláza)
Zriedkavé:	namáhavé prehltnutie, zápal ústnej dutiny, závažná hnačka s obsahom krvi a/alebo hlienu (zápal hrubého čreva v súvislosti s antibiotikami vrátane pseudomembranóznej kolitídy), ktorá sa za veľmi zriedkavých okolností môže vyvinúť do život ohrozujúcich komplikácií

Pečeň

Časté:	zvýšenie špeciálneho pečenej enzýmu v krvi (transamináza)
Menej časté:	poškodenie funkcie pečene (vrátane zvýšenia špeciálneho pečenej enzýmu v krvi (LDH)), zvýšený bilirubín v krvi, zvýšenie špeciálneho pečenej enzýmu v krvi (gama-glutamyl-transferáza a/alebo alkalická fosfatáza)
Zriedkavé:	žltáčka (zožltnutie očných bielok alebo kože), zápal pečene
Veľmi zriedkavé:	prudký zápal pečene potenciálne vedúci k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene (vrátane smrteľných prípadov)

Koža

Menej časté:	svrbenie, vyrážka, žihľavka, suchá koža
Veľmi zriedkavé:	zmeny kože a slizníc (bolestivé pľuzgiere v ústnej dutine / nose alebo na penise / pošve), potenciálne život ohrozujúce (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)

Svalová a spojivová sústava

Menej časté:	bolesť kĺbov, bolesť svalov
Zriedkavé:	bolesť a opuch šliach (tendinitída), svalové kŕče, svalové zášklby
Veľmi zriedkavé:	natrhnutie šliach, zápal kĺbov, stuhnutie svalov, zhoršenie príznakov myasténie gravis

Obličky

Menej časté:	dehydratácia
Zriedkavé:	poškodenie funkcie obličiek (vrátane zvýšených výsledkov špeciálnych laboratórnych testov pre obličky, ako je močovina a kreatinín), zlyhanie obličiek

Celkové vedľajšie účinky

Menej časté:	pocit nepohody (prevažne slabosť alebo únava), pretrvávajúca mierna bolesť a pocit intenzívnej krátkodobej bolesti, ako je bolesť chrbta, v hrudníku, panvy a končatín, potenie
Veľmi zriedkavé:	opuch (rúk, nôh, členkov, pier, ústnej dutiny, hrdla)

Reakcie v mieste podania

Časté:	bolesť alebo zápal v mieste podania
Menej časté:	zápal žily

U pacientov liečených vnútrožilovo sa častejšie pozorovali nasledovné príznaky:

Časté:	zvýšený špeciálny pečenej enzým v krvi (gama-glutamyl-transferáza)
Menej časté:	abnormálne rýchly tep, nízky krvný tlak, opuch (rúk, nôh, členkov, pier, ústnej dutiny, hrdla), závažná hnačka s obsahom krvi a/alebo hlienu (zápal hrubého čreva v súvislosti s antibiotikami), ktorá sa za veľmi zriedkavých okolností môže vyvinúť do život ohrozujúcich komplikácií, kŕčovitý záchvaty, halucinácie, poškodenie funkcie obličiek (vrátane zvýšených výsledkov špeciálnych laboratórnych testov pre obličky, ako je močovina a kreatinín), zlyhanie obličiek.

Okrem toho sa vo veľmi zriedkavých prípadoch po liečbe inými chinolónovými antibiotikami hlásili nasledovné vedľajšie účinky, ktoré sa pravdepodobne môžu vyskytnúť aj počas liečby Avaloxom: prechodná strata videnia, zvýšené hladiny sodíka v krvi, zvýšené hladiny vápnika v krvi, zvýšený rozpad červených krviniek, svalové reakcie s poškodením svalových buniek, zvýšená citlivosť kože na slnečné lúče alebo UV žiarenie.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred užitím nasledujúcej dávky.

5. AKO UCHOVÁVAŤ AVALOX

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Avalox po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku infúznej fľaše (infúzneho vaku) a škatuli.

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Použite okamžite po prvom otvorení a/alebo nariedení.

Liek je iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Uchovávanie pri nízkej teplote môže spôsobiť precipitáciu, ktorá sa upraví pri izbovej teplote.

Nepoužívajte ak spozorujete akékoľvek viditeľné (pevné) častice alebo ak je roztok zakalený.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Avalox obsahuje

- Liečivo je moxifloxaciniumchlorid. Každá infúzna fľaša (infúzny vak) obsahuje 400 mg moxifloxacinu (ako moxifloxaciniumchlorid). 1 ml obsahuje 1,6 mg moxifloxacinu (vo forme moxifloxaciniumchloridu).
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), hydroxid sodný (na úpravu pH) a voda na injekciu.

Ako vyzerá Avalox a obsah balenia

Avalox je číry žltý infúzny intravenózný roztok.

Avalox sa balí do škatúl, ktoré obsahujú 250 ml infúzne fľaše s gumovou chlórbutylovou zátkou. Balenia po 1 a 5 infúzných fliaš.

Avalox sa balí do škatúl, ktoré obsahujú 250 ml polyolefinové infúzne vaky s polypropylénovým miestom na vpich chráneným hliníkovou fóliou. Balenia po 5 a 12 infúzných vakov.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Má byť vyplnené národne]

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko:	Avelox
Belgicko:	Avelox
Cyprus:	Avelox
Česká republika:	Avelox
Dánsko:	Avelox
Estónsko:	Avelox
Fínsko:	Avelox
Francúzsko:	Izilox

Nemecko:	Avalox
Grécko:	Avelox
Maďarsko:	Avelox
Írsko:	Avelox
Taliansko:	Avalox
Lotyšsko:	Avelox
Litva:	Avelox
Luxembursko:	Avelox
Malta:	Avalox
Holandsko:	Avelox
Poľsko:	Avelox
Portugalsko:	Avelox
Slovensko:	Avelox
Slovinsko:	Avelox
Španielsko:	Muzolil
Švédsko:	Avelox
Veľká Británia:	Avelox

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v .

[Má byť vyplnené národne]

 Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Avalox sa môže podávať pomocou T-hadičky spolu s nasledovnými roztokmi: voda na injekciu, chlorid sodný 0,9 %, chlorid sodný 1 molárny, 5 %/10 %/40 % glukóza, 20 % xylitol, Ringerov roztok, zložený roztok mliečnanu sodného (Hartmannov roztok, Ringerov laktátový roztok).
 Avalox sa nesmie podávať v jednej infúzii s ďalšími liekmi.

Avalox nebol kompatibilný s nasledovnými roztokmi:
 chlorid sodný 10 % a 20 % roztok,
 bikarbonát sodný 4,2 % a 8,4 % roztok