LISA I

RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISI, TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES

ELi/EMP liikmesriik	**Müügiloa hoidja**	**Taotleja**	**Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi**	**Tugevus**	**Ravimvorm**	**Manustamisviis**	**Pakendi sisu (kontsentrat-sioon)**
Austria	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Austria		Avelox 400mg - Infusionslösung	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Belgia	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgia		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Küpros		Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Kreeka	Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Tšehhi Vabariik		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa	Avelox 400 mg / 250 ml infuzní roztok	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Taani	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Eesti	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Soome	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml

ELi/EMP liikmesriik	**Müügiloa hoidja**	**Taotleja**	**Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi**	**Tugevus**	**Ravimvorm**	**Manustamisviis**	**Pakendi sisu (kontsentrat-sioon)**
Prantsusmaa		Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex Prantsusmaa	Izilox 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Saksamaa	Bayer Vital GmbH Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa		Avalox 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Kreeka	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Kreeka		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Ungari	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Ungari		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Iirimaa	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road, Dublin 18 Iirimaa		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Itaalia		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa	Avalox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Läti	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml

ELi/EMP liikmesriik	**Müügiloa hoidja**	**Taotleja**	**Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi**	**Tugevus**	**Ravimvorm**	**Manustamisviis**	**Pakendi sisu (kontsentrat-sioon)**
Leedu	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Luksemburg	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgia		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Malta	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa		Avalox 400mg/250ml Solution for Infusion	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Holland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holland		Avelox 400 mg/250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Poola		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa	Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Portugal		BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml

ELi/EMP liikmesriik	**Müügiloa hoidja**	**Taotleja**	**Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi**	**Tugevus**	**Ravimvorm**	**Manustamisviis**	**Pakendi sisu (kontsentrat-sioon)**
Slovakkia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa		Avelox 400mg/250ml infúzny roztok	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Sloveenia	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Sloveenia		Avelox 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Hispaania		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa	Muzolil	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Rootsi	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Saksamaa		Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml
Ühendkuningriik		Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Ühendkuningriik	Avelox	400 mg	Infusioonilahus	Intravenoosne	400 mg / 250 ml

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA POSITIIVSE ARVAMUSE NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

AVALOXI JA SELLEGA SEOTUD NIMETUSTE (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Moksifloksatsiinvesinikkloriid on fluorokinoloonide klassi kuuluv sünteetiline antibakteriaalne aine. Esimene ettepanek veenisisese moksifloksatsiini kasutamiseks keskkonnatekkese kopsupõletiku raviks 2002. aastal sisaldas andmeid kahe kliinilise uuringu raames 550 moksifloksatsiiniga ravitud patsiendi kohta, mida hiljem täiendati veel viiest täiendavast keskkonnatekkese kopsupõletiku uuringust saadud 942 patsiendi andmetega. Naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide raviks kasutamise kliinilise arendamise plaan koosnes kahest kontrollrühmaga uuringust, mis olid heakskiitmise aluseks. Veenisisese moksifloksatsiini kasutamine keskkonnatekkese kopsupõletiku raviks kiideti vastastikuse tunnustamise menetluses heaks kahes osas – 2002. ja 2004. aastal. 2005. aastal kiideti kõigis veenisisese preparaadi kasutamise keskkonnatekkese kopsupõletiku raviks heaks kiitnud riikides heaks veenisisese moksifloksatsiini kasutamine naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide raviks. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma menetluse 60. päevaks ei olnud jõutud konsensusele, mistõttu suunati menetlus edasiseks arutamiseks inimravimite komiteele. Peamine probleem oli vajadus täpsemalt kitsendada kasutustingimusi. Oldi arvamusel, et nii keskkonnatekkese kopsupõletiku kui ka naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide näidustuste korral peaksid kehtima samad piirangud, mis inimravimite komitee on vastu võtnud suukaudse moksifloksatsiini kasutamise kohta keskkonnatekkese kopsupõletiku raviks. Ravile veenisisese moksifloksatsiiniga järgneb praktiliselt alati suukaudne ravi ja seega peavad suukaudse moksifloksatsiini kasutamise piirangud peegelduma ka veenisisese toote ravimi omaduste kokkuvõttes. Inimravimite komitee võttis vastu taotlejale esitatava küsimustiku.

Naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide ravi

Taotleja arutles veenisisese/suukaudse moksifloksatsiini järjestikuse kasutamise tõhususe ja ohutuse üle naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide raviks ja järeldas, et ravimi samaväärsus on tõestatud ning et kliiniliste uuringute ja turustusjärgsete ohutusandmete alusel puudub tõestusmaterjal, et moksifloksatsiiniga patsientidel on suurem haigestumusrisk, sealhulgas haigestumine südame- ja maksahaigustesse, kui võrdlusantibiootikume saavatel patsientidel. Inimravimite komitee võttis taotleja vastuse teadmiseks, kuid oli arvamusel, et andmed näitasid, et moksifloksatsiin ei ole tõenäoliselt sama hea kui võrdlusravimid. Lisaks sellele ületas alumine 95% usalduspiir –10% või oli piiripealne väärtus, mis toetab arvamust, et veenisisene/suukaudne moksifloksatsiin ei ole üldiselt optimaalne ravi naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide raviks. Patogeenide järgi klassifitseeritud tulemused ei näidanud potentsiaalseid probleeme tekitavaid erinevusi ravimeetodite vahel. Siiski viidati võimalusele, et moksifloksatsiin ei pruugi anaeroobide vastu olla nii efektiivne, mis võib korreleeruda ka *in vitro* anaeroobsete liikide vastu saadud ebaühtlaste tulemustega. Olulisim oli, et ravivastuse määr stafülokokkidest põhjustatud infektsioonide korral oli ravimeetodite vahel võrreldav, nagu ka ravile reageerimine A grupi streptokokkidest põhjustatud suhteliselt väheste infektsioonijuhtude korral. Üldiselt oli inimravimite komitee arvamusel, et veenisisese/suukaudse moksifloksatsiini tõhususe andmed ei ole väga muljetavaldavad ning seda asjaolu tuleb kaaluda võrdluses ravimi ohutusprofiiliga, mida käsitletakse allpool. Inimravimite komitee oli arvamusel, et veenisisese/suukaudse moksifloksatsiini kasulikkuse ja riski suhe naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide ravimisel on positiivne ainult kasutustingimuste kitsendamisel.

Taotleja esitas kahe uuringu tulemused, mille alusel järeldas, et bakterioloogiline reageerimine moksifloksatsiinile toetas kliinilist reageerimist ravile ja et moksifloksatsiini bakterite kõrvaldamise määr oli kahes uuringus selge järjepidevusega. Inimravimite komitee jäi siiski oma seisukohale, märkides, et kliinilise ja mikrobioloogilise ravile reageerimise alusel saab järeldada, et veenisisene/suukaudne moksifloksatsiin ei ole naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide jaoks optimaalne ravimeetod.

Taotleja käsitles veenisisese/suukaudse moksifloksatsiini järjestikuse kasutamise ohutusaruannet üldiselt ja spetsiifiliselt naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide korral kasutamisel ja

analüüsis (üldistes ja naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide ravi) kliinilistes uuringutes veenisisese/suukaudse järjestikuse ravi korral esinenud maksakahjustuste esinemissagedust, märkides, et moksifloksatsiini ja võrdlusravimite vahel puudub erinevus maksa kõrvalnähtude ja muude kõrvalnähtude üldistes esinemissagedustes. Ainult veenisisese või veenisisese/suukaudse järjestikuse ravi kohta laekunud potentsiaalselt ravimiga seotud raskeid maksahäireid käsitlevate spontaansete kõrvalnähtude teadete kumulatiivne analüüs näitas, et moksifloksatsiinist põhjustatud raskeid maksahäireid esineb väga harva ning et tegemist on etteennustamatute ja idiosünkraatiliste reaktsioonidega ning et veenisisese moksifloksatsiini kasulikkuse ja riski suhe ei ole muutunud. Koos ravist tingitud arütmia asendusmarkeritena asjakohaste kõrvalnähtude esinemissageduse ülevaatega esitati ka veenisisese/suukaudse järjestikuse ravi (üldiste ja naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide ravi) kliiniliste uuringute kardiaalse ohutuse analüüs. Taotleja käsitles seejärel spontaansete kõrvalnähtude teadete kumulatiivset analüüsi QT/QTc-aja pikenemise ja *torsades de pointes*'i tüüpi rütmihäirete kohta ainult veenisisese või veenisisese/suukaudse järjestikuse ravi korral. Taotleja järeldas, et potentsiaalselt ravimiga seotud maksahäirete koguarvu ja sageduse osas moksifloksatsiini ja võrdlusravimite vahel erinevusi ei ole. Südame kõrvalnähtude ja muude kõrvalnähtude sagedused olid sarnased ning turustusjärgsetes jälgimisuuringutes ja spontaansel turustusjärgsel kõrvalnähtude jälgimisel ei ole leitud tõestusmaterjali, et veenisisene/suukaudne moksifloksatsiin oleks seotud oluliselt suurema maksa või südame kõrvalnähtude tekkeriskiga kui standardne ravi. Taotleja nõustus piirangu lisamisega ravimi kasutamiseks naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide ravis teise valiku preparaadina ning metitsilliinresistentse *Staphylococcus aureus*'ega *(*MRSA) seotud hoiatuse lisamisega lõiku 4.4. Vastu võeti järgmine sõnastus.

„Naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide ravi ainult juhul, kui selle infektsiooni esmaseks raviks soovitatavate antibakteriaalsete ravimite kasutamist peetakse ebasobivaks (vt lõik 4.4)."

Keskkonnatekkese kopsupõletiku ravi

Inimravimite komitee oli arvamusel, et veenisisese moksifloksatsiini kasutamist keskkonnatekkese kopsupõletiku raviks tuleb kitsendada sama sõnastusega nagu naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide korralgi. Inimravimite komitee palus taotlejal küsimust täpsemalt käsitleda. Taotleja käsitles põhjalikult moksifloksatsiini eeliseid algselt veenisisest ravi vajava keskkonnatekkese kopsupõletiku ravis, esitades kliiniliste uuringute andmed veenisisese/suukaudse moksifloksatsiini tõhususe kohta, veenisisese/suukaudse järjestikuse ravi ohutuse kohta maksale ja uuringute andmed veenisisese/suukaudse ravi kardiaalse ohutuse kohta. Taotleja järeldas, et moksifloksatsiinil on suur tõhusus *S. pneumoniae* penitsilliinide/makroliidide suhtes tundlike ja resistentsete tüvede suhtes ja et ravim on tõhus atüüpilise kopsupõletikuga seostatavate patogeenide vastu ja on järjepidevalt tõhus algselt veenisisest ravi vajavatel hospitaliseeritud patsientidel. Taotleja esitas ka pidevalt lisanduvat tõestusmaterjali, et moksifloksatsiinil on parim farmakokineetiline/farmakodünaamiline profiil praegu Euroopas kättesaadavate respiratoorsete fluorokinoloonide vastase resistentsuse väljaselekteerimise vältimiseks. Kokku esitati kuus veenisisese/suukaudse ravi uuringut keskkonnatekkese kopsupõletikuga patsientidel, kuid uuringute andmete koondamist peeti ebasobivaks ja üldiselt näitasid andmed, et moksifloksatsiin ei pruugi olla väga hea võrdlusravim. Kuigi puudusid selged põhjused keskkonnatekkese kopsupõletiku näidustusest loobumiseks, oli inimravimite komitee arvamusel, et vähe muljetavaldavaid andmeid tuleb võrrelda ohutusprobleemidega. Inimravimite komitee oli arvamusel, et üldise kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamisel tuleb arvesse võtta kõiki (veenisisese ja suukaudse ja järjestikuse veenisisese/suukaudse) moksifloksatsiini kasutamisega seotud ohutusandmeid, mistõttu kehtib suukaudse manustamise korral kirjeldatud ohutusprofiil ka veenisisesele manustamisele, kusjuures lisaks on ootuspärane, et farmakokineetilised erinevused ja patsiendi ning infektsiooni omadused algselt veenisisest ravi vajavatel patsientidel tõenäoliselt suurendavad süsteemse manustamisega seotud riske. Inimravimite komitee oli arvamusel, et moksifloksatsiini toimes QTc-ajale esineb korrelatsioon plasmakontsentratsiooni ja QTc-aja vahel. Esimeses kahes keskkonnatekkese kopsupõletikuga patsientidel tehtud uuringus kogutud andmed näitavad, et moksifloksatsiini veenisisesel manustamisel esines QTc-aja märkimisväärne pikenemine tõenäolisemalt. QTc-aja väärtuste analüüs näitas keskkonnatekkese kopsupõletiku uuringutest saadud elektrokardiogrammide (EKG) andmetel moksifloksatsiini kasutamisel esinevat järjepidevat QTc-aja

pikenemise liigset riski. Potentsiaalsed kaasuvad haigused ei muuda asjaolu, et veenisisesel manustamisel esines võrdlusravimitest suurem risk, sealhulgas eakatel patsientidel tehtud uuringus. Inimravimite komitee mõistab, et QTc-aega pikendav ravim ei tähenda ilmtingimata südame kõrvalnähtude, sealhulgas arütmiate riski suurenemist. Arvestades taotleja esitatud kõrvalnähtude ja kardiaalse ohutuse andmeid, esinesid selliste kliiniliste kõrvalnähtude, mida võib pidada QTc-aja pikenemise asendusmarkeriteks, näiteks ventrikulaarsete tahhükardiate ja südameseiskuse suurem esinemissagedus moksifloksatsiini rühmas, esinemissageduste osas kahe ravirühma vahel erinevusi. Lisaks näitavad turustusjärgsed andmed, et QTc-aja pikenemisega seotud olulisi ja raskeid kõrvalnähte siiski esineb. Turustusjärgsed andmed näitavad, et patsientidele on moksifloksatsiini manustatud vaatamata ravimi omaduste kokkuvõttes olevatele vastunäidustustele ja hoiatustele, mistõttu on vähetõenäoline, et nende ettevaatusabinõude tugevdamine ravimi omaduste kokkuvõttes käitumist oluliselt muudab. Asjaolu, et moksifloksatsiin metaboliseerub märkimisväärselt, tõstatab küsimusi seoses selle hepatotoksilise potentsiaaliga. Veenisisese/suukaudse järjestikuse ravi korral on spontaanne teatamissagedus suurem kui suukaudse ravi korral ning taotleja argumenti, et selle põhjuseks on veenisisest/suukaudset järjestikust ravi saavate patsientide suurem kaasuvate haiguste hulk võrreldes ainult suukaudset moksifloksatsiinravi saavate patsientidega, võib osaliselt aktsepteerida. Need andmed võivad siiski näidata ka veenisisese preparaadi hepatotoksilisuse liigset riski. Arvestades veenisisese/suukaudse moksifloksatsiini järjestikuse kasutamisega seotud maksa kõrvalnähte, võib suurem kaasuvate haiguste hulk / parem kliiniline jälgimine suurenenud esinemissagedust osaliselt selgitada, kuid tõenäoline on ka veenisisese preparaadi suurem biosaadavus. Andmed näitavad, et moksifloksatsiini kasutamisel on raske hepatotoksilisuse risk vähemalt kaks korda suurem kui võrdlusravimite korral ning inimravimite komitee on arvamusel, et nende riskihinnangute järjepidevus on hepatotoksilisuse suurenenud riski näitav tugev signaal, mis toetab ravimi mittekasutamist kavandatud näidustustel esmavalikuravimina. Kokkuvõttes peetakse veenisisese/suukaudse moksifloksatsiini järjestikuse kasutamise tõhususe andmeid keskkonnatekkese kopsupõletiku ja naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide raviks küllaldaseks, kuid mitte ülekaalukalt veenvaks, mis näitab, et järjestikune veenisisene/suukaudne moksifloksatsiin ei kuulu kummagi näidustuse optimaalse ravi hulka. Inimravimite komitee ei nõustu arvamusega, et kasulikkuse ja riski tasakaal erineb algselt veenisisest ravi vajavatel patsientide korral, sest võib väita, et neil patsientidel esineb tegelikult suurem kõrvalnähtude tekkerisk.

Taotleja esitas kirjanduse süstemaatilise ülevaatena asjakohaste bakteriliikide moksifloksatsioonitundlikkuse jälgimisandmete kokkuvõtte. Andmete alusel ei esine uut tundlikkuse langust moksifloksatsiinile ja taotleja järeldas, et asjakohaste liikide tundlikkus on ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.1 korrektselt esitatud ning puuduvad olulised suundumused ja muudatused. Taotleja käsitles ka jälgimise teostatavust Euroopas, pakkudes välja iga-aastase jälgimisplaani läbiviimise moksifloksatsiini minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide andmete kogumiseks Euroopa riikides. Inimravimite komitee ei pidanud kirjanduse ülevaadet arvestatavaks ega kasulikuks. Kõik kavandatavad jälgimisuuringud tuleb väga hoolikalt kavandada, et igal aastal kogutavad andmed oleksid usaldusväärsed ja võrreldavad, kuid taotleja plaan seda nõuet ei täida. Selliste andmete vajaduse korral peaks taotleja töötama juba töösse rakendatud projektidega, mis on adekvaatselt kavandatud usaldusväärsete andmete tulevaseks kogumiseks.

Taotleja käsitles paljusid QT-aega mõjutavaid tegureid ja märkis, et kuigi QTc-aja pikenemist kasutatakse sageli ventrikulaarsete arütmiate, näiteks *torsades de pointes*, asendusmarkerina, puudub konsensus selle kohta, missugust QT-aja pikenemist peetakse kliiniliselt oluliseks. Moksifloksatsiini kontsentratsioonide ja QTc-aja muutuse vahelist seost uuriti keskkonnatekkese kopsupõletiku ning naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide uuringutes ning III faasi uuringud näitasid sarnaseid tulemusi moksifloksatsiini ja võrdlusravimite vahel. III…IV faasi kliinilistes uuringutes olid südame kõrvalnähtude, ravimiga seotud südame kõrvalnähtude ja raskete südame kõrvalnähtude esinemissagedused moksifloksatsiini ja võrdlusravimite rühmades sarnased. See kehtis üldistele esinemissagedustele järjestikuse veenisisese/suukaudse ja algse veenisisese ravi korral. Veenisisese moksifloksatsiini kasutamine ei olnud seotud selliste kõrvalnähtude esinemissageduse suurenemisega, mida saab pidada QTc-ajaga seotud arütmia asendusmarkeriteks. Taotleja järeldas, et moksifloksatsiini korral esinev QTc-aja pikenemine ei põhjusta teiste ainetega võrreldes kliiniliste kardiaalsete

tüsistuste, sealhulgas arütmiate tekkeriski suurenemist. Taotleja pakkus välja lõiku 4.4 lisatava lõigu QTc-aja kohta ja lõigu 4.4 algusesse lisatava kastiga tähistatud järgmise hoiatuse.

Osadel patsientidel on moksifloksatsiin pikendanud elektrokardiogrammil QTc-aega. QT-aja pikenemise ulatus võib suureneda seoses kiirest veenisisesest infusioonist tingitud plasmakontsentratsiooni suurenemisega. Seega ei tohi infusioon kesta vähem kui soovitatav 60 minutit. Samuti ei tohi ületada veenisisest annust 400 mg üks kord ööpäevas. Vt lõike 4.3, 4.4 ja 4.5.

Taotleja oli arvamusel, et kavandatav ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab küllaldaselt hoiatusi riskirühmade patsientide kohta ja enne veenisisese moksifloksatsiini manustamist rakendatavaid potentsiaalseid ettevaatusabinõusid. Seoses ravimi omaduste kokkuvõtte lõiguga 5.2 nõustus taotleja eemaldama aeroobsete bakterite Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituudi (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI) diskdifusiooni ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni lävivääртuste kriteeriumid, kuid säilitas ravimi omaduste kokkuvõttes CLSI soovitused anaeroobide kohta, sest puuduvad Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST) poolt heaks kiidetud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni lävivääртused, mistõttu CLSI standard on ainus olemasolev viide, millest arstid lähtuvad. Inimravimite komitee ei nõustunud taotleja järeldustega, kuigi kastiga ümbritsetud hoiatust peeti asjakohaseks. Lõigu 4.4 jaoks kavandatud teksti lühendati, et muuta see lihtsamini mõistetavaks.

Kuna mitmed küsimused jäid selgitamata, võttis inimravimite komitee taotlejale vastamiseks vastu lahendamata küsimuste loetelu. Taotleja esitas täiendavad põhjendused keskkonnatekkese kopsupõletiku näidustuse toetuseks.

Keskkonnatekkese kopsupõletiku ravi efektiivsus

Taotleja oli arvamusel, et veenisisese moksifloksatsiini korral oli kuues kontrollrühmaga uuringus, milles osales üle 1100 moksifloksatsiiniga ravitud patsiendi, tõestatud ravimi võrreldav tõhusus või paremus. Moksifloksatsiin oli tõhus *S. pneumoniae* ja atüüpilise kopsupõletikuga seostatavate patogeenide vastu ja taotleja käsitles lisaks ka andmeid, mis olid saadud pädevusvõrgustikust CAPNETZ. Viimaks väitis taotleja, et moksifloksatsiini tugevam toime ja farmakokineetika väldib kinoloonide suhtes resistentsete *S. pneumoniae* tüvede väljaselekteerimist. Inimravimite komitee märkis, et kuigi ravim täitis eelnevalt määratletud samaväärse tõhususe piirväärtused, näitavad andmed siiski, et veenisisene moksifloksatsiin ei ole sama tõhus kui parimad kättesaadavad teised ravimid. Lisaks ei peeta tehtud võrdlusi piisavalt kindlateks ja andmete koondamine on väga varieeruvate võrdlusravimite ja ravitud patsiendirühmade tõttu ebasobiv. Andmeid, mis käsitlevad atüüpilise kopsupõletikuga seotud patogeene, tuleb tõlgendada äärmiselt ettevaatlikult. Pneumokokkide resistentsuse levimus Euroopa Liidus on piirkonniti väga erinev, mida peegeldavad ka erinevad ravisuunised, sealhulgas vajadus kasutada beetalaktaamantibiootikumide suuri annuseid, kombineeritud ravi või teatud piirkondades fluorokinoloone. Puuduvad kliinilised andmed, mis tõestaksid, et moksifloksatsiin toimib nende pneumokokkide vastu, mis on omandatud resistentsuse tulemusena teiste fluorokinoloonide suhtes tundetud. CAPNETZ-i ega metaanalüüside andmed ei toeta järeldust, et moksifloksatsiin on alternatiividest parem. Farmakokineetilised/farmadünaamilised prognoosid, mis on tehtud levofloksatsiini ja moksifloksatsiini suhtelise tõenäosuse kohta selekteerida välja resistentseid tüvesid, on teaduslikult usaldusväärsed, kuid kliiniliselt veel täielikult kinnitamata. Kindla seose loomiseks mis tahes fluorokinolooni ja teatud resistentsusmustri vahel on kirjeldatud suundumusi vaja aastaid jälgida, sealhulgas välja selgitada mutatsioonimustrid. Kavandatud piiratud näidustus ei välista moksifloksatsiini kasutamist keskkonnatekkese kopsupõletiku esmavalikuravimina, kui see vastab kohalikele/piirkondlikele/riiklikele suunistele. Kokkuvõttes nõustub inimravimite komitee sellega, et moksifloksatsiin võib olla näidustatud keskkonnatekkese kopsupõletiku raviks, kuid tuleb meeles pidada, et esildise algatamise põhiprobleemiks olid ohutus ning kasulikkuse ja riski tasakaal, mistõttu sõltub moksifloksatsiini vastuvõetava tõhususe kohta tehtud järelduse tõlgendamine alati kontekstist.

Keskkonnatekkese kopsupõletiku ravi ohutus

Taotleja kordas, et täheldatud QTc-aja muutused ei põhjustanud kliiniliste kardiaalsete tüsistuste suuremat tekkeriski. Kliinilistes uuringutes ei kirjeldatud enam kui 15 000 patsiendil ja turustusjärgsetes uuringutes enam kui 90 000 patsiendil ühtegi *torsades de pointes*'i arütmiat ja raviga

seotud raskete kardiaalsete tüsistuste esinemissagedus oli sarnane võrdlusravimitega. Taotleja esitas veelkord koondandmed keskkonnatekkese kopsupõletikuga patsientidel tehtud uuringutest, väites, et moksifloksatsiiniga ravitud patsientidel oli kõrvalnähtude ja ravimreaktsioonide esinemissagedus mõnevõrra väiksem. Toksikoloogilised katsed ei näidanud, et maks oleks moksifloksatsiini peamine sihtelund ning katsetes ei leitud raskete maksatüsistuste tekke spetsiifilisi riskitegureid. Inimravimite komitee jäi oma endisele arvamusele, sest uusi andmeid ei esitatud. Lihtsad võrdlused moksifloksatsiini ja ühendatud võrdlusravimite andmete vahel on kasutatud võrdlusravimite mitmekesisuse tõttu eksitavad. Moksifloksatsiini toimete varane hindamine QTc-ajale näitas tervetel patsientidel korrelatsiooni plasmakontsentratsiooni ja QTc-aja vahel, kusjuures QTc-aja pikenemine oli tervetel eakatel patsientidel pärast moksifloksatsiini manustamist oluliselt suurem kui pärast näiva ravimi manustamist. Märkimisväärne QTc-aja pikenemine esines patsientidel tõenäolisemalt veenisisese moksifloksatsiini manustamisel kui suukaudse moksifloksatsiini kasutamisel. Esitatud EKG andmed ja QTc-aja väärtuste analüüs näitasid järjepidevalt EKG andmete uuringutel moksifloksatsiiniga seotud kõrget riski. Arvesse tuleb võtta kõiki kõrvalnähte, mis võivad potentsiaalselt peegeldada arütmiate teket, mistõttu korrati võimalikke hepatotoksilisuse probleeme. Ohutuse ning kasulikkuse ja riski tasakaalu osas jääb inimravimite komitee oma endisele seisukohale, et veenisisese moksifloksatsiini mõlemat kasutusnäidustust tuleb piirata sama sõnastusega nagu naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide ravi korral.

Taotleja osales inimravimite komitees suuliste selgituste andmisel 2009. aasta mais, mille käigus taotleja kordas varem kirjalike vastuste kontekstis esitatud argumente ja andmeid. Inimravimite komitee jäi oma endisele seisukohale. Lisaks sellele paluti taotlejal muuta moksifloksatsiini tablettide ravimiomaduste kokkuvõtet selle kooskõlastamiseks veenisisese preparaadi ravimiomaduste kokkuvõttega ja tagada ravimiomaduste kokkuvõttes selgus selle kohta, et tablette võib igasuguse raskusega naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide ja keskkonnatekkese kopsupõletiku raviks kasutada ainult juhul, kui veenisisese raviga on juba saavutatud patsiendi seisundi oluline paranemine, mistõttu peetakse sobivaks üleminekut suukaudsele ravile. Inimravimikomitee leppis kokku kasutatava sõnastuse ja edastas selle taotlejale.

Kokkuvõttes oli inimravimite komitee arvamusel, et moksifloksatsiini tõhusus kõnealusel kahel näidustusel kasutamisel ei ole ülemäära muljetavaldav. Mitmel juhul olid üksikuuringute ravi erinevuse alumised 95% usalduspiirid piiripealsed ning mitmel juhul esines moksifloksatsiini märkimisväärne arvuliselt väljendunud väiksem tõhusus võrdlusravimitega võrreldes. Moksifloksatsiini kasutamisest ei ole heakskiidetud näidustustel tõenäolisi eeliseid võrreldes teiste heaks kiidetud fluorokinoloonidega, välja arvatud keskkonnatekkese kopsupõletiku korral võrdluses tsiprofloksatsiiniga (tingituna tsiprofloksatsiini loomuomaselt madalast toimest *S. pneumoniae* vastu). Eelkõige puudub kliiniline tõestusmaterjal selle väite toetuseks, et moksifloksatsiin võib olla kliiniliselt tõhus ka nende organismide vastu, mis on omandanud tundlikkuse languse teiste fluorokinoloonide suhtes. Kuigi tõhususe andmed on piisavad keskkonnatekkese kopsupõletiku näidustusel kasutamiseks, näitavad need siiski, et moksifloksatsiin ei pruugi olla nii hea kui mõned alternatiivsed ravimid.

POSITIIVSE ARVAMUSE JA RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Kokkuvõttes otsustas inimravimite komitee, et veenisisese moksifloksatsiini kasutamist keskkonnatekkese kopsupõletiku või naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide raviks tuleb piirata järgmiselt.

[Moksifloksatsiini] 400 mg infusioonilahus on näidustatud järgmiste haiguste raviks:
- *keskkonnatekkene kopsupõletik ja*
- *naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonid.*

Moksifloksatsiini tohib kasutada vaid juhul, kui nende infektsioonide esmaseks raviks tavapäraselt soovitatavate antibakteriaalsete ravimite kasutamist peetakse ebasobivaks.

Arvestada tuleb ka antibakteriaalsete ravimite õiget kasutamist reguleerivate ametlike suunistega.

Otsustati, et moksifloksatsiini tõhusus kõnealusel kahel näidustusel kasutamiseks on piisav.

Suukaudse moksifloksatsiini ohutusprofiil kehtib ka veenisisese moksifloksatsiini kohta ning probleeme tekitavad hepatotoksilisus ja kõrvalnähud, mis tekivad moksifloksatsiini toimest südame erutusjuhtesüsteemile. Farmakokineetiliste erinevuste tõttu võivad riskid veenisisesel kasutamisel olla veelgi suuremad ja raskema keskkonnatekkese kopsupõletiku või naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonidega patsientidel võib olla suurem eelsoodumus teatud kõrvalnähtude tekkeks.

Tuginedes neile kaalutlustele ei toetanud inimravimite komitee taotleja väidet, et suukaudse ja veenisisese preparaadi erinev kasulikkuse ja riski suhe õigustab veenisisese moksifloksatsiini piiranguteta kasutamist keskkonnatekkese kopsupõletiku raviks.

Arvestades, et

- veenisisese moksifloksatsiini (millele järgneb ravi suukaudse preparaadiga) efektiivsus keskkonnatekkese kopsupõletiku ning naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide raviks on teada, kuid veenisisese moksifloksatsiini ohutusprofiil kasutamisel keskkonnatekkese kopsupõletiku ja naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonide ravis osas on vastamata küsimusi, eelkõige seoses hepatotoksilisusega ja toimetega südame erutusjuhtesüsteemile; ja

- moksifloksatsiini kasulikkuse ja riski suhe kasutamisel nende infektsioonide raviks on positiivne ainult juhul, kui nende infektsioonide esmaseks raviks tavapäraselt soovitatavate antibakteriaalsete ravimite kasutamist peetakse ebasobivaks;

soovitas inimravimite komitee muuta Avaloxi ja sellega seotud nimetuste (vt I lisa) ravimiomaduste kokkuvõtet ja müügilube, millele vastav ravimiomaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

MÄRKUS :
See ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja infoleht on komisjoni otsuse ajal kehtiv versioon.

Pärast komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriigi pädevad asutused koostöös viiteliikmesriigiga tooteinfo nõuetekohaselt. Seetõttu ei pruugi see ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja infoleht tingimata esindada kehtivat teksti.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Avalox ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 400 mg/250 ml infusioonilahus
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 250 ml pudel või kott sisaldab 400 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).
1 ml lahust sisaldab 1,6 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).

Abiained: 250 ml infusioonilahust sisaldab 34 mmol naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.
Selge, kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Avalox on näidustatud:
- haiglaväliselt omandatud pneumoonia (CAP) raviks;
- naha- ja nahaaluskoe komplitseeritud infektsioonide (cSSSI) raviks.

Moksifloksatsiini tohib kasutada vaid siis, kui nende infektsioonide esmaseks raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ained on sobimatud.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

400 mg moksifloksatsiini, infusioon 1 kord päevas.

Kliinilisel näidustusel võib alustatud intravenoosset ravi jätkata suukaudse raviga moksifloksatsiini 400 mg tablettidega.
Kliinilistes uuringutes lülitati enamik patsiente üle suukaudsele ravile 4 päeva (CAP) või 6 päeva (cSSSI) jooksul. Intravenoosse ja suukaudse ravi soovituslik kestus kokku on CAP puhul 7 - 14 päeva ja cSSSI korral 7 - 21 päeva.

<u>Neeru-/maksapuudulikkus</u>
Kerge kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või kroonilistel dialüüsipatsientidel (st hemodialüüs) ja pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi korral (vt täiendavalt lõik 5.2) ei ole vaja annuseid kohaldada.
Maksafunktsiooni häirega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 4.3).

<u>Teised patsientide grupid</u>
Eakatel ja väikese kehakaaluga patsientidel ei ole vaja annuseid kohaldada.

Lapsed ja noorukid
Moksifloksatsiini kasutamine on lastel ja kasvavatel noorukitel vastunäidustatud. Moksifloksatsiini efektiivsus ja ohutus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud (vt lõik 4.3).

Manustamisviis
Intravenoosseks manustamiseks; **pidev infusioon üle 60 minuti** (vt ka lõik 4.4).

Meditsiinilistel näidustustel võib infusioonilahust manustada koos sobivate lahustega läbi T-toru (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus moksifloksatsiini, teiste kinoloonide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Lapsed ja kasvueas noorukid.
- Patsiendid, kellel on anamneesis esinenud kõõluste haigust/häiret, mis on seotud kinoloonraviga.

Nii prekliinilistes kui ka inimuuringutes täheldati pärast moksifloksatsiini kasutamist muutusi südame elektrofüsioloogias – QT-intervalli pikenemist. Ravimiohutuse seisukohalt on moksifloksatsiin seetõttu vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:
- kaasasündinud või omandatud QT-intervalli pikenemine;
- elektrolüütide tasakaaluhäired, eriti korrigeerimata hüpokaleemia;
- kliiniliselt oluline bradükardia;
- kliiniliselt oluline südamepuudulikkus, millega kaasneb vasaku vatsakese väljutusmahu vähenemine;
- sümptomaatilised arütmiad anamneesis.

Moksifloksatsiini ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli (vt ka lõik 4.5).

Piiratud kliiniliste andmete tõttu on moksifloksatsiin vastunäidustatud ka alanenud maksafunktsiooniga patsientidel (Child Pugh C) ja transaminaaside aktiivsuse tõusuga üle 5 korra normi ülemisest piirist.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Moksifloksatsiin pikendab EKG-s mõnedel patsientidel QTc-intervalli. QT-intervalli pikenemise ulatus võib suureneda plasmakontsentratsiooni tõustes kiire intravenoosse infusiooni tagajärjel. Seetõttu ei tohiks infusiooni kestus olla vähem kui soovitatud 60 minutit ja intravenoosset annust 400 mg üks kord päevas ei tohiks ületada. Täpsemat infot vt allpoolt ning lõikudest 4.3 ja 4.5.

- Kui ravi ajal moksifloksatsiiniga tekivad arütmiaga seotud nähud või sümptomid, kas koos EKG leiuga või ilma, tuleb ravi lõpetada.
  Moksifloksatsiini tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on eelsoodumus südame rütmihäirete tekkeks (nt äge müokardi isheemia), sest neil võib olla suurem risk ventrikulaarse arütmia (k.a. *torsade de pointes*) ja südameseiskuse tekkeks. Vt ka lõik 4.3 ja lõik 4.5.
  Moksifloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes võtavad ravimeid, mis võivad langetada kaaliumi taset. Vt ka lõik 4.3.
  Moksifloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes võtavad ravimeid, mida seostatakse kliiniliselt olulise bradükardiaga. Vt ka lõik 4.3.
  Naised ja eakad patsiendid võivad olla QTc-intervalli pikendavate ravimite nagu moksifloksatsiini suhtes tundlikumad ning seetõttu on nende patsientide puhul vajalik eriline ettevaatus.
- Moksifloksatsiini infusioonilahus on ainult intravenoosseks manustamiseks. Intraarteriaalset manustamist tuleks vältida, sest prekliinilistes uuringutes ilmnes sellise manustamisviisi kasutamise järgselt periarteriaalsete kudede põletiku teke.

- Pärast fluorokinoloonide, sh moksifloksatsiini esmakordset kasutamist on täheldatud ülitundlikkust ja allergilisi reaktsioone. Anafülaktilised reaktsioonid võivad süveneda eluohtlikuks šokiks isegi pärast esmast manustamist. Sellistel juhtudel tuleb moksifloksatsiini manustamine katkestada ja alustada vajaliku raviga (nt šoki raviga).
- Moksifloksatsiiniga seoses on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest, mis võivad kujuneda maksapuudulikkuse seisunditeks (sh surmajuhud) (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb öelda, et nad võtaksid enne ravi jätkamist arstiga ühendust, juhul kui tekivad fulminantse hepatiidi nähud ja sümptomid nt kiiresti süvenev jõuetus koos kaasuva nahakollasusega, tume uriin, kalduvus veritsustele või hepaatiline entsefalopaatia.
  Kui on kahtlus maksafunktsiooni langusele, tuleb teha maksfunktsiooni testid/uuringud.
- Moksifloksatsiiniga on seostatud bulloossete nahareaktsioonide, nt Stevens-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtumeid (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb öelda, et naha ja/või limaskesta reaktsioonide korral peaksid nad enne raviga jätkamist oma arsti sellest kohe informeerima.
- Kinoloonid võivad tekitada krampe. Ravimit peab ettevaatusega kasutama KNS häiretega patsientidel, kellel on eelsoodumus krampide tekkeks või krambiläve alanemiseks.
- Laia toimespektriga antibiootikumide, sh ka moksifloksatsiini kasutamisel on teatatud antibiootikumiga seotud diarröa (AAD) ja antibiootikumiga seotud koliidi (AAC) sh pseudomembranoosse koliidi ja *Clostridium difficile*'ga seotud diarröa tekkimisest ning see võib raskusastmelt varieeruda kergest kõhulahtisusest kuni fataalse koliidini. Seetõttu on oluline arvestada seda diagnoosi patsientidel, kel moksifloksatsiin-ravi käigus või peale seda tekib tõsine diarröa. Kui kahtlustatakse AAD-d või AAC-d või see on kindel, tuleb hetkel kasutatav antibakteriaalne ravi, sh ka moksifloksatsiin-ravi lõpetada ning koheselt rakendada sobivaid ravimeetmeid. Lisaks tuleb rakendada piisavaid infektsioonikontrolli meetmeid, takistamaks infektsiooni levikut. Peristaltikat inhibeerivad ravimid on tõsise diarröa tekkimise korral vastunäidustatud.
- Eakad neerufunktsiooni langusega patsiendid peavad moksifloksatsiini kasutama ettevaatusega juhul, kui nad ei joo piisavalt vedelikku, sest dehüdratatsioon suurendab neerupuudulikkuse tekke riski.
- Moksifloksatsiini tuleb ettevaatusega kasutada *myasthenia gravis*'ega patsientidel, kuna selle sümptomid võivad ägeneda.
- Ravi ajal kinoloonidega, k.a moksifloksatsiiniga, võib esineda kõõluste põletikku ja rebendeid, eriti eakatel ja samaaegselt kortikosteroidravi saavatel patsientidel. Valu või põletiku esimeste nähtude ilmnemisel peavad patsiendid ravi moksifloksatsiiniga katkestama ja andma valutava(te)le jal(g)a(de)le puhkust.
- Perekondliku eelsoodumusega patsientidel või glükoos-6-fosfaat dehüdrogenaasi puudusega patsientidel on kalduvus hemolüütilistele reaktsioonidele ravi ajal kinoloonidega. Seetõttu peab Avalox'i neil patsientidel kasutama ettevaatusega.
- Nägemiskahjustuste korral või kui on tunda toimet silmadele, peaks otsekohe konsulteerima silmaarstiga.
- Kinoloonid on põhjustanud patsientidel valgustundlikkusreaktsioone. Uuringud on siiski näidanud, et moksifloksatsiiniga on valgustundlikkuse tekke oht madalam. Sellest hoolimata tuleks patsientidele moksifloksatsiinravi ajal soovitada vältida UV-kiirgust, pikaajalist ja/või tugevat päikesevalgust.
- Moksifloksatsiini kliinilist efektiivsust ei ole uuritud raskete põletusinfektsioonide, fastsiidi, suurte abstsesside ja osteomüeliidiga kulgeva diabeetilise jalainfektsiooni korral.
- Ravim sisaldab 787 mg (ligikaudu 34 mmol) naatriumi annuse kohta. Seda peab arvestama kontrollitud naatriumi dieediga patsientide puhul.
- Moksifloksatsiin-ravi võib segada *Mycobacterium* spp kultuuri analüüsi kuna põhjustab vale-negatiivseid tulemusi mükobakterite kasvu pärssimise tõttu.
- Moksifloksatsiini ei soovitata kasutada metitsilliin resistentsete *Staphylococcus aureus*'e (MRSA) infektsioonide raviks. Juhul kui kahtlustatakse või on kinnitatud MRSA infektsioon, tuleb alustada sobivat antibakteriaalset ravi (vt lõik 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed teiste ravimitega
Täiendavat toimet QT-intervallile moksifloksatsiini ja teiste QTc-intervalli pikendada võivate ravimite koosmanustamisel ei saa välistada. See võib suurendada ventrikulaarse arütmia k.a *torsade de pointes*'i tekkeriski. Seetõttu on vastunäidustatud moksifloksatsiini koosmanustamine järgmiste ravimitega (vt ka lõik 4.3):

- IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- neuroleptikumid (nt fenotiasiinid, pimosiid, sertindool, haloperidool, sultopriid);
- tritsüklilised antidepressandid;
- mõned antimikroobsed ained (sparfloksatsiin, erütromütsiin *i.v*, pentamidiin, malaariavastased ained, eriti halofantriin);
- teatud antihistamiinikumid (terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- teised (tsisapriid, vinkamiin *i.v*, bepridiil, difemaniil).

Moksifloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes võtavad ravimeid, mis võivad langetada kaaliumitaset või ravimeid, mida seostatakse kliiniliselt olulise bradükardiaga.

Pärast korduvat manustamist tervetele vabatahtlikele tõstis moksifloksatsiin digoksiini C_{max} umbes 30%, mõjutamata AUC-d või madalaimat kontsentratsiooni. Digoksiini kasutamisel ei ole erilised ettevaatusabinõud nõutavad.

Vabatahtlikel diabeetikutel läbiviidud uuringutes vähenes moksifloksatsiini samaaegsel suukaudsel manustamisel glibenklamiidiga viimase maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 21%. Glibenklamiidi ja moksifloksatsiini kombinatsioon võib teoreetiliselt põhjustada kerget ja mööduvat hüperglükeemiat. Siiski ei põhjustanud glibenklamiidi farmakokineetilised muutused farmakodünaamiliste parameetrite (vere glükoosisisaldus, insuliin) muutusi. Seega ei ole moksifloksatsiini ja glibenklamiidi koosmanustamisel kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Muutused INR-is
Teatatud on suurest hulgast juhtudest, kus suukaudsete hüübimisvastaste ravimite aktiivsus suureneb patsientidel, kes saavad antibakteriaalseid aineid, eriti fluorokinoloone, makroliide, tetratsükliine, kotrimoksasooli ja mõningaid tsefalosporiine. Riskitegurid näivad olevat infektsioonid ja põletikud, patsiendi vanus ja üldseisund. Neil asjaoludel on raske hinnata, kas INR (rahvusvaheline normitud suhe) häiret põhjustab infektsioon või ravi. Ettevaatusabinõuna tuleks tihedamini määrata INR näitajaid. Vajadusel tuleb suukaudse hüübimisvastase ravimi annust vastavalt kohandada.

Kliinilised uuringud ei ole näidanud koostoimeid moksifloksatsiini samaaegsel manustamisel koos ranitidiini, probenetsiidi, suukaudsete kontratseptiivide, kaltsiumi preparaatide, parenteraalselt manustatud morfiini, teofülliini ega itrakonasooliga.

In vitro uuringud inimese tsütokroom P-450 ensüümidega toetavad neid leide. Arvestades neid tulemusi on metaboolne koostoime tsütokroom P-450 ensüümide kaudu ebatõenäoline.

Koostoime toiduga
Moksifloksatsiinil ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid toiduga (k.a piimatoodetega).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus
Moksifloksatsiini ohutust inimese rasedusele ei ole uuritud. Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele on teadmata. Kuna noorloomadel esines uuringutes risk suure koormusega kõhredes fluorokinoloonidest põhjustatud kahjustuste tekkeks ning kinoloone saanud lastel on kirjeldatud pöörduvaid liigeskahjustusi, ei tohi moksifloksatsiini rasedatel naistel kasutada (vt lõik 4.3).

Imetamine
Imetavate naiste kohta andmed puuduvad. Prekliinilised andmed näitavad, et moksifloksatsiin eritub väheses koguses rinnapiima. Kuna inimeste kohta andmed puuduvad ning noorloomadel esines uuringutes risk suure koormusega kõhredes fluorokinoloonidest põhjustatud kahjustuste tekkeks, on imetamine moksifloksatsiin-ravi ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid moksifloksatsiini toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud. Sellegipoolest võivad fluorokinoloonid k.a. moksifloksatsiin toime tõttu kesknärvisüsteemile (nt pearinglus, vt lõik 4.8) või ägeda ja lühiajalise teadvusekaotuse tõttu (sünkoop, vt lõik 4.8) kahjustada patsiendi võimet juhtida autot või käsitseda masinaid. Patsient peab enne autojuhtimist või masinate käsitsemist veenduma, et tema reaktsioonivõime ei ole häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on toodud esinemissageduste järgi kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed moksifloksatsiini suukaudsel või intravenoossel manustamisel 400 mg ööpäevas.

Peale iivelduse ja kõhulahtisuse olid kõik täheldatud reaktsioonid esinemissagedusega alla 3%.

Organsüsteemi klass	**Sage** ≥1/100 kuni <1/10	**Aeg-ajalt** ≥1/1000 kuni <1/100	**Harv** ≥1/10000 kuni <1/1000	**Väga harv** <1/10000
Infektsioonid ja infestatsioonid	Superinfektsioo-nide teke resistentsete bakterite või seente poolt, nt suu ja tupe kandidoos			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia Leukopeenia(d) Neutropeenia Trombotsütopeenia Trombotsüteemia Vere eosinofiilia Protrombiini aja pikenemine / INR väärtuse tõus		Protrombiini sisalduse tõus / INR väärtuse langus
Immuunsüsteemi häired		Allergilised reaktsioonid (vt lõik 4.4)	Anafülaksia k.a väga harva esinev eluohtlik šokk (vt lõik 4.4) Allergiline turse/angioödeem (k.a kõriturse, mis võib olla eluohtlik, vt lõik 4.4)	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperlipideemia	Hüperglükeemia Hüperurikeemia	

Organsüsteemi klass	**Sage** ≥1/100 kuni <1/10	**Aeg-ajalt** ≥1/1000 kuni <1/100	**Harv** ≥1/10000 kuni <1/1000	**Väga harv** <1/10000
Psühhiaatrilised häired		Ärevusreaktsioonid Psühhomotoorne hüperaktiivsus / agiteeritus	Emotsionaalne labiilsus Depressioon (mis väga harva kulmineerub enesevigastuslikuks käitumiseks) Hallutsinatsioonid	Depersonalisatsioon Psühhootilised reaktsioonid (mis võivad kulmineeruda enesevigastusliku käitumisega)
Närvisüsteemi häired	Peavalu Peapööritus	Paresteesia/ düsesteesia Maitsetundlikkuse häired (k.a ageuusia väga harvadel juhtudel) Segasus ja desorienteeritus Unehäired (peamiselt unetus) Treemor Vertiigo Somnolentsus	Hüpoesteesia Lõhnatundlikkus häired (k.a anosmia) Ebatavalised unenäod Koordinatsiooni-häired (k.a kõndimishäired, eriti tingitud peapööritusest või vertiigost) Krambid k.a *grand mal* krambid (vt lõik 4.4) Tähelepanuvõime langus Kõnehäired Amneesia	Hüperesteesia
Silma kahjustused		Nägemishäired, k.a diploopia ja ähmane nägemine (eriti KNS reaktsioonide esinemisel, vt lõik 4.4)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus	
Südame häired ja vaskulaarsed häired	QT-intervalli pikenemine hüpokaleemilis-tel patsientidel (vt lõik 4.4)	QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4) Palpitatsioonid Tahhükardia Kodade fibrillatsioon Stenokardia Vasodilatatsioon	Ventrikulaarsed tahhüarütmiad Sünkoop (st äge ja lühiajaline teadvuse kaotus) Hüpertensioon Hüpotensioon	Ebaspetsiifilised arütmiad *Torsade de Pointes* (vt lõik 4.4) Südameseiskus (vt lõik 4.4)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe (k.a astmaatilised seisundid)		

Organsüsteemi klass	**Sage** ≥1/100 kuni <1/10	**Aeg-ajalt** ≥1/1000 kuni <1/100	**Harv** ≥1/10000 kuni <1/1000	**Väga harv** <1/10000
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine Valu seedetraktis ja maos Kõhulahtisus	Anoreksia Kõhukinnisus Düspepsia Soolegaasid Gastriit Amülaaside aktiivsuse suurenemine	Düsfaagia Stomatiit Antibiootikumidest tingitud koliit (k.a pseudomembra-noosne koliit, väga harva seotud ka eluohtlike tüsistustega, vt lõik 4.4)	
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni häire (k.a LDH suurenemine) Bilirubiini sisalduse tõus Gammaglutamüül-transferaasi sisalduse tõus Vere alkaalse fosfataasi sisalduse tõus	Naha kollasus Hepatiit (peamiselt kolestaatiline)	Fulminantne hepatiit, mis võib kujuneda eluohtlikuks maksapuudulikuseks (sh surmaga lõppevad juhud vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruuritus Lööve Urtikaaria Naha kuivus		Bulloossed nahareaktsioonid nt Stevens-Johnson'i sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs (võib olla eluohtlik, vt lõik 4.4)
Lihas- skeleti ja sidekoe kahjustused		Artralgia Müalgia	Tendoniit (vt lõik 4.4) Lihaskrambid Lihastõmblused	Kõõluste rebendid (vt lõik 4.4) Artriit Lihasrigiidsus *Myasthenia gravis*'e sümptomite ägenemine (vt lõik 4.4)
Neerude ja kuseteede häired		Dehüdratsioon	Neerufunktsiooni häired (sh BUN ja kreatiniini sisalduse tõus) Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)	

Organsüsteemi klass	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10000
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süste- ja infusioonikoha reaktsioonid	Halb enesetunne (eeskätt jõuetus või väsimus) Valulikud seisundid (k.a selja-, rinnaku-, vaagna ja jäsemevalu) Higistamine Süstekoha(trombo-) flebiit	Tursed	

Järgmised kõrvaltoimed esinevad suurema sagedusega intravenoosselt ravitud patsientidel ilma või koos järgneva suukaudse raviga:

Sage: gamma-glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine.

Aeg-ajalt: ventrikulaarsed tahhüarütmiad, hüpotensioon, ödeem, antibiootikumidega seotud koliit (sh pseudomembranoosne koliit, mis väga harvadel juhtudel on seotud eluohtlike komplikatsioonidega, vt lõik 4.4), krambid, sh *grand mal* krambid (vt lõik 4.4), hallutsinatsioonid, neerufunktsiooni häired (sh vereuurea lämmastiku (BUN) ja kreatiniini sisalduse suurenemine), neerupuudulikkus (vt lõik 4.4).

Erandjuhtudel on teiste fluorokinoloonide kasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed, mis võivad ilmneda ka ravi ajal moksifloksatsiiniga: mööduv nägemiskaotus, hüpernatreemia, hüperkaltseemia, hemolüüs, rabdomüolüüs, valgustundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Puuduvad spetsiifilised vastuabinõud pärast juhuslikku üleannustamist. Üleannustamise korral peab alustama üldist sümptomaatilist ravi. Samaaegne aktiivsöe manustamine 400 mg moksifloksatsiiniga (suukaudselt või *i.v)* vähendab ravimi süsteemset biosaadavust vastavalt rohkem kui 80% või 20%. Aktiivsöe manustamine suukaudse üledoosi manustamise alguses võib aidata vältida moksifloksatsiini liigset süsteemset imendumist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antibakteriaalsed kinoloonid, fluorokinoloonid, ATC kood: J01MA14

Toimemehhanism

Moksifloksatsiin inhibeerib bakteriaalse DNA replikatsiooniks, transkriptsiooniks ja taastootmiseks vajaliku topoisomeraas II (DNA güraas ja topoisomeraas IV).

PK/PD

Fluorokinoloonid omavad kontsentratsioonist sõltuvat bakteritsiidsust. Loomade infektsioonimudelitel läbi viidud fluorokinoloonide farmakodünaamika uuringud ja uuringud inimestel näitavad, et efektiivsuse peamiseks teguriks on AUC_{24}/MIK-i suhe.

Resistentsuse mehhanism

Resistentsus fluorokinoloonide suhtes võib tekkida DNA-güraasi ja topoisomeraas IV mutatsioonide kaudu. Teiste resistentsuse mehhanismide hulka võivad kuuluda effluks mehhanismide liigne avaldumine, vähene permeaablus ja valkude vahendatud DNA-güraasi kaitse. Teiste fluorokinoloonidega esineb eeldatavalt ristuvat resistentsust. Moksifloksatsiini antibakteriaalset

aktiivsust ei mõjuta need resistentsuse mehhanismid, mis on omased teistesse klassidesse kuuluvatele antibakteriaalsetele ainetele.

Piirväärtused

EUCAST kliinilise MIK piirväärtused moksifloksatsiini jaoks (31.01.2006):

Organism	**Tundlikkus**	**Resistentsus**
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
H. influenzae ja *M. catarrhalis*	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Liigist sõltumatud piirväärtused*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Liigist sõltumatud piirväärtused on määratud peamiselt farmakokineetiliste/ farmakodünaamiliste andmete alusel ning on spetsiifiliste liikide jaotumise MIK'ist sõltumatud. Need on kasutamiseks ainult sellistel liikidel, millel ei ole antud liigi-spetsiifilist piirväärtust ning ei ole kasutamiseks liikidel, kus interpreteeritavad kriteeriumid on küsitavad (Gram-negatiivsed anaeroobid).		

Mikrobioloogiline tundlikkus

Omandatud resistentsuse esinemine võib piirkonniti ja ajaliselt teatud tüvede lõikes erineda. Järgida tuleb kohalikku informatsiooni resistentsuse kohta, eriti ravides raskeid infektsioone. Vajadusel tuleb kasutada eksperdi abi seal, kus lokaalselt prevaleeruv resistentsus muudab teatud infektsioonide ravi antud preparaadiga küsitavaks.

Tavaliselt tundlikud liigid
Aeroobsed Gram-positiivsed mikroorganismid *Staphylococcus aureus*[+] *Streptococcus agalactiae* (Grupp B) *Streptococcus milleri* grupp* *(S. anginosus, S. constellatus and S. intermedius)* *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (Grupp A)
Aeroobsed Gram-negatiivsed mikroorganismid *Haemophilus influenzae** *Klebsiella pneumoniae**[#] *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*
Anaeroobsed mikroorganismid *Prevotella* spp.
"Muud" mikroorganismid *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Coxiella burnetii* *Legionella pneumophila* *Mycoplasma pneumoniae**
Liigid, mille suhtes omandatud resistentsus võib kujuneda probleemiks
Aeroobsed Gram-positiivsed mikroorganismid Enterococcus faecalis*
Aeroobsed Gram-negatiivsed mikroorganismid *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli**[#] *Klebsiella oxytoca* *Proteus mirabilis**
Anaeroobsed mikroorganismid *Bacteroides fragilis*
Loomupäraselt resistentsed organismid
Aeroobsed Gram-negatiivsed mikroorganismid *Pseudomonas aeruginosa*
*Aktiivsus on kliinilistes uuringutes rahuldavalt demonstreeritud. [+]Metitsilliin resistentne *S. aureus* on suure tõenäosusega fluorokinoloonide suhtes resistentne. Metitsilliin resistentse *S. aureus'e* resistentsuse määr moksifloksatsiinile on > 50%. [#]ESBL-tootvad tüved on tavaliselt ka fluorokinoloonidele resistentsed.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja biosaadavus

Ühekordse 400 mg intravenoosse 1 tunnise infusiooni järel oli plasma maksimaalne kontsentratsioon umbes 4,1 mg/l, mis on keskmiselt 26% rohkem võrrelduna suukaudse manustamisega (3,1 mg/l). AUC väärtus 39 mg h/l peale *i.v.* manustamist on ainult natuke kõrgem, kui pärast suukaudset manustamist (35 mg h/l) ja sobib kokku absoluutse biosaadavusega, mis on umbes 91%.

Moksifloksatsiini *i.v* annuseid ei ole vaja kohaldada sõltuvalt patsientide vanusest või soost.

Farmakokineetika on lineaarne ühekordse suukaudse annusega vahemikus 50...1200 mg, ühekordse intravenoosse annusega kuni 600 mg ning annusega kuni 600 mg päevas 10 päeva vältel.

Jaotumine

Moksifloksatsiin jaotub kiiresti ekstravaskulaarsesse ruumi. Jaotusruumala (Vss) tasakaaluseisundis on umbes 2 l/kg kohta. *In vitro* ja *ex vivo* katsed näitasid, et seondumine plasmavalkudega on sõltumata ravimi kontsentratsioonist umbes 40 - 42%. Moksifloksatsiin seotakse peamiselt seerumi albumiiniga.

Bronhide limaskestas ja epiteliaalses vedelikus saavutati maksimaalsed kontsentratsioonid, vastavalt 5,4 mg/kg ja 20,7 mg/l (geomeetriline keskmine), 2,2 tundi pärast suukaudset manustamist. Vastav maksimaalne kontsentratsioon alveolaarsetes makrofaagides oli 56,7 mg/kg. 10 tundi pärast intravenoosset manustamist oli kontsentratsioon rakuvedelikus 1,75 mg/l. Interstitsiaalses vedelikus leiti sarnane sidumata moksifloksatsiini kontsentratsiooni-aja profiil nagu plasmas. Sidumata moksifloksatsiini maksimaalne kontsentratsioon 1,0 mg/l (geomeetriline keskmine) saavutati ligikaudu 1,8 tundi pärast intravenoosset manustamist.

Metabolism
Moksifloksatsiin läbib II faasi biotransformatsiooni ja eritub neerude kaudu (umbes 40%) ning sapiga/roojaga (umbes 60%) kas muutumatul kujul või sulfoühendina (M1) ning glükuroniidina (M2). M1 ja M2 on ainsad peamised metaboliidid inimestel, mõlemad mikrobioloogiliselt inaktiivsed.

I faasi kliinilistes uuringutes ja *in vitro* uuringutes ei täheldatud metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid teiste ravimitega, mis läbivad I faasi biotransformatsiooni sh tsütokroom P-450 ensüümsüsteemi. Ei ole tõendeid oksüdatiivsest metabolismist.

Eliminatsioon
Moksifloksatsiini eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg plasmast on umbes 12 tundi. Keskmine kogukliirens pärast 400 mg annuse manustamist on 179 - 246 ml/min. Pärast 400 mg *i.v* manustamist eritus muutumatul kujul uriiniga umbes 22% ja roojaga 26%. Kokku eritus (muutumatul kujul ja metaboliitidena) peale intravenoosset manustamist ligikaudu 98% annusest. Renaalne kliirens on 24 - 53 ml/min, mis viitab ravimi osalisele tubulaarsele reabsorptsioonile neerudest. Moksifloksatsiini koosmanustamine ranitidiini või probenetsiidiga ei muutnud ravimi renaalset kliirensit.

Moksifloksatsiini farmakokineetilised omadused ei ole neerukahjustusega patsientidel (kaasa arvatud kreatiniini kliirens >20 ml/min/1,73m^2) märkimisväärselt erinevad. Neerufunktsiooni nõrgenedes tõuseb metaboliit M2 (glükuroniid) kontsentratsioon kuni 2,5 kordseks (kreatiniini kliirensiga <30 ml/min/1,73m^2).

Põhinedes maksapuudulikkusega patsientidel seni läbiviidud farmakokineetilistele uuringutele (Child-Pugh A, B), ei ole võimalik kindlaks määrata, kas on erinevusi võrreldes tervete vabatahtlikega. Maksakahjustus on seotud kõrgema M1 tasemega vereplasmas, samas on lähteravimi tase võrreldav kasutamisega tervetel vabatahtlikel. Moksifloksatsiini kasutamise kogemus maksakahjustusega patsientidel on ebapiisav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavalistes korduvannuse uuringutes näitas moksifloksatsiin närilistel ja mitte-närilistel hematoloogilist- ja maksatoksilisust. Ahvidel ilmnes KNS toksilisus. Need toimed tekkisid pärast moksifloksatsiini suurte annuste manustamist või pikaajalisel ravil.

Koertel põhjustasid suured suukaudsed annused (≥60 mg/kg, plasmakontsentratsioon ≥20 mg/l) muutusi elektroretinogrammis ja üksikutel juhtudel ka võrkkesta atroofiat.

Pärast *i.v* manustamist olid süsteemse toksilisuse nähud enim väljendunud moksifloksatsiini manustamisel boolussüstidena (45 mg/kg kohta). Toimeid ei esinenud, kui moksifloksatsiini annustati aeglase infusioonina (40 mg/kg kohta) üle 50 minuti.

Peale intraarteriaalset süstimist täheldati põletikulisi muutusi sh periarteriaalses pehmes koes, mistõttu tuleks vältida moksifloksatsiini intraarteriaalset manustamist.

Moksifloksatsiin oli genotoksiline *in vitro* testides bakteritele või imetajarakkudele. *In vivo* testides ei leitud genotoksilisust sõltumata faktist, et kasutati moksifloksatsiini väga suuri annuseid. Moksifloksatsiin ei olnud kantserogeenne rottidel läbi viidud initsiatsioon-promotsioonuuringus.

In vitro uuringutes mõjutas moksifloksatsiin (kõrgetel kontsentratsioonidel) südame elektrofüsioloogilisi omadusi, mis võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist.

Pärast moksifloksatsiini *i.v* manustamist koertele (30 mg/kg kohta infusioonina üle 15, 30 või 60 minuti) oli QT-intervalli pikenemine sõltuv infusioonikiirusest - st mida lühem oli infusiooniaeg, seda suurem oli QT-intervalli pikenemine. QT-intervalli pikenemist ei täheldatud, kui annust 30 mg/kg kohta manustati üle 60 minuti.

Rottidel, küülikutel ja ahvidel läbi viidud reproduktiivsusuuringud näitavad, et moksifloksatsiin läbib platsentaarbarjääri. Rottide (*p.o* ja *i.v*) ja ahvidega (*p.o*) läbi viidud uuringud ei andnud tõendeid teratogeensusest ega fertiilsuse vähenemisest pärast moksifloksatsiini manustamist.Küülikute loodetel täheldati lülisamba ja roiete väärarengute esinemissageduse vähest tõusu, kuid seda alles emale toksilise annuse juures (20 mg/kg *i.v*). On täheldatud abortide esinemissageduse tõusu ahvidel ja küülikutel inimese terapeutilise plasmakontsentratsiooni juures.

Kinoloonid sh moksifloksatsiin põhjustavad noorloomadel teadaolevalt kõhrekahjustusi suuremates diartrodiaalsetes liigestes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Soolhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Järgmised lahused on sobimatud moksifloksatsiini infusioonilahusega:
naatriumkloriidi 10% ja 20% lahused;
naatriumbikarbonaadi 4,2% ja 8,4% lahused.
Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Polüolefiin kott: 3 aastat
Klaaspudel: 5 aastat
Kasutada kohe pärast esmast avamist ja/või lahjendamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüolefiinkotid polüpropüleenist täiteavaga, mis on suletud alumiiniumfooliumist kattega.
Kartongkarbis on 5 või 12 pakendit 250 ml lahusega.
Värvitud klaaspudelid (tüüp 2) on suletud klorobutüülist kummikorkidega. Pakendis on 1 või 5 pudelit 250 ml lahusega.

Kõik pakendid ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.Järgmised infusioonilahused on sobivad moksifloksatsiin 400 mg infusioonilahusega:
süstevesi; 0,9% naatriumkloriidi lahus; 1 molaarne naatriumkloriidi lahus; 5% / 10% / 40% glükoosi lahus; 20% ksülitooli lahus, Ringer'i lahus, segatud naatriumlaktaadi lahus (Hartmann'i lahus, Ringer'i-laktaadi lahus).Moksifloksatsiini lahust ei tohi infundeerida koos teiste ravimitega.
Mitte kasutada kui lahuses esineb nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.
Jahedas säilitamisel võib tekkida sade, mis lahustub toatemperatuuril. Seetõttu ei ole soovitatav infusioonilahust säilitada külmkapis.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Üksikpakendi karp ja etikett - klaaspudel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Avalox ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 400 mg/250ml infusioonilahus
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]
Moxifloxacinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 250 ml-ne infusioonipudel sisaldab 400 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).
Üks ml lahust sisaldab 1,6 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.
Naatriumi sisaldus 34 mmol/250ml.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus 1 x 250 ml
Mitmikpaki osa

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Infusioon peab toimuma ühtlase voona 60 minuti jooksul.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kasutada koheselt pärast esmast avamist ja/või lahustamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTIKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Mitmikpakendi karp - klaaspudel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Avalox ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 400 mg/250ml infusioonilahus
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]
Moxifloxacinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 250 ml-ne infusioonipudel sisaldab 400 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).
Üks ml lahust sisaldab 1,6 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.
Naatriumi sisaldus 34 mmol/250ml.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus 5 x 250 ml
Mitmikpakk

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Infusioon peab toimuma ühtlase voona 60 minuti jooksul.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kasutada koheselt pärast esmast avamist ja/või lahustamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTIKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Infusioonikott ja ümbris

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Avalox ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 400 mg/250ml infusioonilahus
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]
Moxifloxacinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 250 ml-ne infusioonikott sisaldab 400 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).
Üks ml lahust sisaldab 1,6 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.
Naatriumi sisaldus 34 mmol/250ml.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus 1 x 250 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Infusioon peab toimuma ühtlase voona 60 minuti jooksul.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kasutada koheselt pärast esmast avamist ja/või lahustamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTIKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Infusioonikottide kartongkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Avalox ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 400 mg/250ml infusioonilahus
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]
Moxifloxacinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 250 ml-ne infusioonikott sisaldab 400 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).
Üks ml lahust sisaldab 1,6 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, soolhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.
Naatriumi sisaldus 34 mmol/250ml.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
5 x 250 ml
12 x 250 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Infusioon peab toimuma ühtlase voona 60 minuti jooksul.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kasutada koheselt pärast esmast avamist ja/või lahustamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTIKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Avalox ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 400 mg/250 ml infusioonilahus

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Moksifloksatsiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

[Täidetakse riiklikult]

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Avalox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Avalox'i kasutamist
3. Kuidas Avalox'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas Avalox'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON AVALOX JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Avalox sisaldab toimeainena moksifloksatsiini, mis kuulub antibiootikumide rühma, mida nimetatakse florokinoloonideks. Avalox toimib infektsioone põhjustavate bakterite hävitajana, kui need infektsioonid on põhjustatud moksifloksatsiinile tundlike bakterite poolt.

Avalox'i kasutatakse täiskasvanutel, ravimaks järgmisi bakteriaalseid infektsioone:
- väljaspool haiglat saadud kopsupõletik (pneumoonia);
- naha- ja nahaaluskoe infektsioonid.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE AVALOX'I KASUTAMIST

Juhul kui te pole kindel, kas te kuulute mõnda allpool kirjeldatud patsientide rühma, võtke ühendust oma arstiga.

Ärge kasutage Avalox'i
- kui te olete allergiline (ülitundlik) toimeaine moksifloksatsiini, mõne muu kinoloonantibiootikumi või Avalox'i mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6 "Lisainfo"),
- kui te olete rase või toidate rinnaga,
- kui te olete laps või kasvueas nooruk,
- kui teil on haigusloos kõõluste haigusi või häireid, mis seonduvad kinoloonantibiootikumide raviga (vt lõik "Eriline ettevaatus on vajalik..." ja "Võimalikud kõrvaltoimed"),
- kui teil on kaasasündinud või kunagi esinenud seisund, mis kätkeb endas teatud kindlat ebanormaalsust elektrokardiogrammi näitudes (EKG – südametalitluse elektriline salvestamine),
- kui teil esineb soolade tasakaaluhäireid veres - eriti vere madalat kaaliumisisaldust (hüpokaleemia), mida hetkel ei ravita,
- kui teil on väga aeglane südame löögisagedus (bradükardia),
- kui teil on nõrk südametöö (südamepuudulikkus),

- kui teil on varem esinenud ebakorrapärast südamerütmi (arütmiat),
- kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis annavad tulemuseks teatud häired EKG-s (vt lõiku "Kasutamine koos teiste ravimitega").
- kui teil on tõsine maksahaigus või suurenenud maksaensüümide (transaminaaside) arv rohkem kui 5 korda üle normipiiri.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Avalox

Enne esmakordset Avalox'i kasutamist
- Avalox võib ajutiselt muuta teie südame EKG-d, mis võib väga harva põhjustada eluohtlikke südame rütmihäireid. Kui te olete naine või eakas inimene, võite te olla tundlikum EKG muutuste suhtes. Kui teie südamelihase verevarustus on halvenenud, konsulteerige enne Avaloxi kasutamist oma arstiga, kuna see võib tõsta südame rütmihäirete tekke riski.
- Kui te võtate samaaegselt mõnda ravimit, mis langetab teie vere kaaliumisisaldust, konsulteerige enne Avalox'i kasutamist arstiga, sest see võib tõsta südame rütmihäirete tekke riski.
- Kui teil esineb raviperioodil südame pekslemist (palpitatsioone) või ebaregulaarset südamerütmi, lõpetage Avaloxi kasutamine ja informeerige sellest koheselt oma arsti.
- Kui te põete epilepsiat või mõnda seisundit, millega kaasnevad krambid, öelge seda enne Avalox'i kasutamist oma arstile.
- Kui teil on *myasthenia gravis*, võib Avalox süvendada teie haiguse sümptomeid. Kui see on teie arvates juhtunud, võtke kohe ühendust oma arstiga.
- Kui teil või mõnel teie pereliikmel on glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi puudulikkus (harvaesinev pärilik haigus), rääkige oma arstiga, kes otsustab seejärel, kas Avalox sobib teile.

Avalox'i kasutamise ajal
- Annuse suurendamisega ja veeniinfusiooni kiiruse kasvuga võib suureneda südamehäirete tekkimise risk.
- Avalox'i võib manustada ainult veenisiseselt, seda ei tohiks manustada arterisse.
- On väike võimalus, et te võite isegi esimese annuse puhul kogeda tõsist, ootamatut allergilist reaktsiooni (anafülaktilist reaktsiooni/šokki), millega kaasneda võivad sümptomid on: pigistustunne rinnus, peapööritus, haiglane või jõuetu enesetunne või peapööritus püstitõusmisel. Kui see juhtub, tuleb Avalox'i kasutamine viivitamatult lõpetada.
- Avalox võib põhjustada kiire ja raskekujulise maksapõletiku, mis võib kujuneda eluohtlikuks maksapuudulikkuseks (sh lõppeda surmaga, vt lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed"). Palun võtke enne oma ravikuuri jätkamist arstiga ühendust, kui teie enesetunne äkitselt halveneb või teil esineb silmavalgete kollasus, tume uriin, nahasügelus, kalduvus verejooksudele või mõtlemis- või unehäired.
- Kui teil tekib nahareaktsioon või villid ja/või naha ketendus ja/või reaktsioonid limaskestal (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed"), võtke enne ravi jätkamist kohe ühendust oma arstiga.
- Antibiootikumide k.a Avalox'i kasutamise ajal või pärast seda võib teil esineda kõhulahtisust. Kui see muutub tõsiseks või püsivaks või kui te märkate, et roe sisaldab verd või lima, lõpetage otsekohe Avalox'i kasutamine ja pöörduge arsti poole. Selles olukorras ei tohi te võtta ravimeid, mis peatavad või aeglustavad sooletegevust.
- Kui te olete neeruprobleemidega vanur, hoolitsege, et te tarbiksite piisavalt vedelikku, kuna veetustumine võib suurendada neerupuudulikkuse riski.
- Avalox võib aeg-ajalt põhjustada kõõlustes valu ja põletikku, eriti kui te olete vanur või kui teid ravitakse hetkel kortikosteroididega. Esimeste valu või põletikumärkide korral lõpetage Avalox'i kasutamine, andke kahjustatud jäsemele puhkust ja pöörduge arsti poole.
- Kui teie silmanägemine muutub häirituks või kui te kogete Avalox-ravi ajal teisi nägemisorgani häireid, pöörduge kohe silmaarsti poole.
- Kinoloonantibiootikumid võivad muuta teie nahka päikesevalguse või UV-valguse suhtes tundlikumaks. Te peaksite hoiduma pikaajalisest päevitamisest või tugevast päikesevalgusest ja mitte kasutama Avalox-ravi ajal solaariumit või muid UV lampidega seadmeid.
- Avalox'i järjestikuse intravenoosse ja suukaudse kasutamise kogemus haiglaväliselt omandatud kopsupõletiku (pneumoonia) ravis on piiratud.

- Avalox'i efektiivsust ei ole uuritud raskete põletuste, süvakudede infektsioonide, suurte mädahaavandite (abstsesside) ja osteomüeliidiga kulgevate diabeetiliste jalainfektsioonide korral (luuüdiinfektsioonid).

Kasutamine koos teiste ravimitega
Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.
Avalox'i kasutamise ajal olge ettevaatlik järgmiste ravimitega:
- kui te võtate Avalox'i ravi ajal ravimeid, mis mõjutavad südant, on suurenenud risk südamerütmi muutumiseks. Seetõttu ärge võtke Avalox-ravi ajal järgnevaid ravimeid: antiarütmikumide klassi kuuluvad ravimid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid); neuroleptikumid (nt fenotiasiinid, pimosiid, sertindool, haloperidool, sultopriid); tritsüklilised antidepressandid; mõned mikroobivastased ained (nt sparfloksatsiin, veenisisene erütromütsiin, pentamidiin, malaariavastased ravimid, eriti halofantriin); mõned antihistamiinsed ravimid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin); ja teised ravimid (nt tsisapriid, veenisisene vinkamiin, bepridiil ja difemaniil).
- Kui te võtate Avaloxi kasutamise ajal teisi ravimeid, mis võivad langetada veres kaaliumitaset või põhjustada südame löögisageduse vähenemist, on vajalik eriline ettevaatus, sest see võib suurendada tõsiste südame rütmihäirete tekke riski.
- Kui te kasutate suukaudseid antikoagulante (nt varfariin), võib teie arst pidada vajalikuks jälgida vere hüübimisaega.

Avalox'i kasutamine koos toidu ja joogiga
Avalox'i toimet ei mõjuta kasutamine koos toidu, sh koos piimatoodetega.

Rasedus ja imetamine
Ärge kasutage Avalox'i kui te olete rase või toidate rinnaga.
Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Avalox võib põhjustada peapööritust või uimasust või te võite lühiajaliselt minestada. Kui teil ilmnevad need nähud, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Oluline teave mõningate Avalox'i koostisainete suhtes
Ravim sisaldab annuse kohta 787 mg (ligikaudu 34 mmol) naatriumi. Kui te olete piiratud soolasisaldusega dieedil, teavitage sellest palun oma arsti.

3. KUIDAS AVALOX'I KASUTADA

Avalox'i manustab teile alati kas arst või tervishoiutöötaja.

Tavaline annus täiskasvanutele on üks pudel kott üks kord päevas.

Avalox on veenisiseseks manustamiseks. Arst peab veenduma, et infusioon toimuks ühtlase voona 60 minuti jooksul.

Vanurite, väikese kehakaalu või neeruprobleemidega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Teie arst määrab ravi kestuse Avalox'iga. Mõnedel juhtudel võib arst alustada teie ravi infusioonilahusega ja jätkata Avalox tablettidega.

Ravi kestus sõltub infektsiooni tüübist ja ravivastusest, kuid soovituslikud kasutamise kestused on:
- väljaspool haiglat saadud kopsupõletik (pneumoonia) 7 - 14 päeva.

Enamus pneumooniaga patsiente viidi 4 päeva jooksul üle suukaudsele ravile Avalox tablettidega.

- naha- ja nahaaluskoe infektsioonid 7 - 21 päeva.

Naha- ja nahaaluskoe komplitseeritud infektsioonidega patsientidel oli veenisisese ravi keskmine kestus umbes 6 päeva ja ravi keskmine kogukestus (infusioon + tablettravi) 13 päeva.

On tähtis, et te teeksite ravikuuri lõpuni, isegi kui te tunnete end mõne päeva möödudes paremini. Kui te lõpetate ravimi kasutamise liiga vara ei saa infektsioon täielikult välja ravitud, see võib taastuda või teie seisund halveneb ning samuti võib teil tekkida antibiootikumi suhtes bakteriaalne resistentsus.

Soovituslikku annust ja ravi kestust ei tohi ületada (vt lõik 2 “Enne Avaloxi võtmist…” ja “Eriline ettevaatus…”).

Kui te saate Avalox’i rohkem kui ette nähtud
Kui teile tundub, et te olete saanud liiga palju Avalox’i, pöörduge viivitamatult arsti poole.

Kui teil jääb vahele Avalox’i annus
Kui teile tundub, et teie Avalox’i annus on vahele jäänud, pöörduge viivitamatult arsti poole.

Kui te lõpetateAvalox’i kasutamise
Kui te lõpetate ravimi kasutamise liiga vara, ei saa infektsioon täielikult välja ravitud. Rääkige oma arstiga, kui te soovite ravikuuri Avaloxi infusioonilahusega või Avaloxi tablettidega lõpetada enne ravikuuri lõppu.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Avalox põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Avalox-ravi ajal on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid. Allpool toodud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

Väga sage:	esineb rohkem kui ühel kasutajal 10-st.
Sage:	esineb ühel kuni 10-l kasutajal 100-st.
Aeg-ajalt:	esineb ühel kuni 10-l kasutajal 1000-st.
Harv:	esineb ühel kuni 10-l kasutajal 10 000-st.
Väga harv:	esineb vähem kui ühel kasutajal 10 000-st.
Teadmata:	esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Infektsioonid
Sage: resistentsete bakterite või seente põhjustatud infektsioonid, nt suu ja tupe kandidoos.

Vere ja lümfisüsteem
Aeg-ajalt: madal punaliblede arv, madal valgeliblede arv, madal spetsiaalsete valgeliblede (neutrofiilid) arv, spetsiaalsete hüübimiseks vajalike vererakkude arvu vähenemine või suurenemine, suurenenud spetsiaalsete valgeliblede (eosinofiilid) arv, vähenenud vere hüübimine.
Väga harv: suurenenud vere hüübimine.

Allergilised reaktsioonid
Aeg-ajalt: allergiline reaktsioon.
Harv: äge ja ootamatu üldine allergiline reaktsioon, sh väga harva eluohtlik šokk (nt hingamisraskused, vererõhu langus, kiire pulss), turse (sh potentsiaalselt eluohtlik hingamisteede turse).

Muutused laboratoorsetes näitajates
Aeg-ajalt: suurenenud vere lipiidide (rasvad) sisaldus.
Harv: veresuhkru tõus, vere suurenenud kusihappe sisaldus.

Psühhiaatrilised häired
Aeg-ajalt: ängistus, rahutus/ärevus.
Harv: emotsionaalne tasakaalutus, depressioon (mis väga harva kulmineerub enesevigastuslikuks käitumiseks), hallutsinatsioonid.
Väga harv: depersonalisatsioon (ei tunne ennast iseendana), psühhoos (võib kulmineeruda enesevigastuslikuks käitumiseks).

Närvisüsteem
Sage: peavalu, peapööritus.
Aeg-ajalt: torkimise tunne ja/või tuimus, maitsetundlikkuse muutused (väga harva maitsetundlikkuse kadu), segasus ja desorienteeritus, unehäired (peamiselt unetus), värinad, peapööritus, unisus.
Harv: naha tundlikkuse häired, lõhnataju muutused (sh lõhnatundlikkuse kadu), ebatavalised unenäod, tasakaaluhäired ja halb koordinatsioon (peapööritusest tingitud), krambid, keskendumishäired, kõnehäired, osaline või täielik mälukaotus.
Väga harv: suurenenud naha tundlikkus.

Silma kahjustused
Aeg-ajalt: nägemishäired, sh topelt- ja ähmane nägemine.

Kõrva kahjustused
Harv: kumin kõrvus.

Südame-veresoonkond
Sage: selge muutus südame elektrilises aktiivsuses (EKG) vere langenud kaaliumisisaldusega patsientidel.
Aeg-ajalt: selge muutus südame elektrilises aktiivsuses (EKG), südame pekslemine, ebaregulaarne ja kiire pulss, tõsised südame rütmihäired, stenokardia (angina pectoris), punastamine.
Harv: ebaharilikult kiire südame löögisagedus, minestamine, kõrge vererõhk, madal vererõhk.
Väga harv: määratlemata ebaharilik südamerütm, ebaregulaarne pulss (Torsa de Pointes), südametöö seiskus (vt lõik 2 “Enne Avaloxi võtmist…”).

Hingamissüsteem
Aeg-ajalt: hingamisraskused k.a astmaatilised seisundid.

Seedetrakt
Sage: iiveldus, oksendamine, kõhu-ja alakõhuvalu, kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: söögiisu kaotus, kõhupuhitus ja kõhukinnisus, ärritustunne kõhus (seedehäired/kõrvetised), kõhuõõne põletik, spetsiaalsete seedeensüümide (amülaaside) arvu suurenemine veres.
Harv: neelamisraskused, suuõõnepõletik, raskekujuline verd ja/või lima sisaldav kõhulahtisus (antibiootikumidega seonduv koliit sh pseudomembranoosne koliit), mis väga harvadel juhtudel võib viia eluohtlike tüsistusteni.

Maks
Sage: spetsiaalsete maksaensüümide (transaminaaside) sisalduse suurenemine veres.
Aeg-ajalt: maksafunktsiooni häire (sh teatud maksaensüümi (LDH) sisalduse tõus veres, bilirubiini sisalduse tõus veres, spetsiaalsete maksaensüümide (gamma-glutamüül-transferaas ja/või alkaalne fosfataas) sisalduse suurenemine veres.
Harv: kollatõbi (silmavalgete või naha kollasus), maksapõletik.

Väga harv: raskekujuline maksapõletik, mis võib viia eluohtliku maksapuudulikkuseni (sh võib lõppeda surmaga).

Nahk
Aeg-ajalt: sügelus, lööve, nõgestõbi, naha kuivus.
Väga harv: naha ja limaskestade muutused (valulikud villid suus/ninas või peenisel/tupes), võib osutuda eluohtlikuks (Stevens-Johnson'i sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Skeleti-lihassüsteem
Aeg-ajalt: liigesvalu, lihasvalu.
Harv: kõõluste valu ja turse (tendoniit), lihaskrambid, lihastõmblused.
Väga harv: kõõlusterebend, liigesepõletik, lihaste jäikus, myastehnia gravis'e sümptomite süvenemine.

Neerud
Aeg-ajalt: vedelikupuudus.
Harv: neerude töö häired (spetsiaalsete laboratoorsete analüüside tulemuste – sh uurea ja kreatiniini sisalduse suurenemine), neerupuudulikkus.

Üldised häired
Aeg-ajalt: halb enesetunne (valdavalt nõrkus või väsimus), erinevad valud nagu selja-, rinna-, vaagna- ja jäsemete valu, higistamine.
Harv: tursed (käte, jalgade, pahkluude, huulte, suu, kõri).

Infusioonikoht
Sage: valu või põletik süstekohal.
Aeg-ajalt: veenipõletik.

Järgnevaid sümptomeid täheldati sagedamini intravenoosset ravi saanud patsientidel:

Sage: spetsiaalse maksaensüümi taseme suurenemine veres (gamma-glutamüül-transferaas).
Aeg-ajalt: ebaharilikult kiire südame löögisagedus, madal vererõhk, tursed (käte, jalgade, pahkluude, huulte, suu, kõri), raskekujuline verd ja/või lima sisaldav kõhulahtisus (antibiootikumidega seonduv koliit), mis väga harvadel juhtudel võib viia eluohtlike tüsistusteni, krambid, hallutsinatsioonid, neerude töö häired (spetsiaalsete laboratoorsete analüüside tulemuste –sh uurea ja kreatiniini sisalduse suurenemine), neerupuudulikkus.

Kinoloonantibiootikumide ravi ajal on täheldatud järgmiseid väga harva esinevaid kõrvaltoimeid, mis võivad ilmneda ka Avalox'i ravi ajal: mööduv nägemiskaotus, vere suurenenud naatriumisisaldus, vere suurenenud kaltsiumisisaldus, punaliblede massiline hävinemine, reaktsioonid lihastes koos lihasrakkude kahjustusega, naha suurenenud tundlikkus päikesevalgusele või UV-kiirgusele.

Kui teil esineb kõrvaltoimeid, eriti juhul kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest kohe enne järgmise annuse võtmist oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS AVALOX'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Avalox'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli koti sildile ja karbile.
Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.

Kasutada koheselt pärast esmast avamist ja/või lahjendamist.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.
Jahedas säilitamisel võib tekkida sade, mis lahustub toatemperatuuril.
Mitte kasutada kui lahuses esineb nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Avalox sisaldab

- Toimeaine on moksifloksatsiin. Üks pudel kott sisaldab 400 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).
  1 ml lahust sisaldab 1,6 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).
- Abiained on: naatriumkloriid, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

Kuidas Avalox välja näeb ja pakendi sisu

Avalox on selge, kollane infusioonilahus.

Avalox on pakendatud karpidesse, milles on klorobutüülist kummikorgiga klaaspudelid 250 ml lahusega. Pakendis on 1 või 5 pudelit.

Avalox on pakendatud karpidesse, milles on polüolefiin kotid 250 ml lahusega. Koti polüpropüleenist suue on suletud alumiiniumfooliumist kattega. Pakendis on 5 või 12 kotti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

[Täidetakse riiklikult]

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Bayer OÜ
Lõõtsa 2
11415 Tallinn
Telefon: +372 655 8565

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria:	Avelox
Belgia:	Avelox
Küpros:	Avelox
Tšehhi Vabariik:	Avelox
Taani:	Avelox
Eesti:	Avelox
Soome:	Avelox
Prantsusmaa:	Izilox
Saksamaa:	Avalox

Kreeka:	Avelox
Ungari:	Avelox
Iirimaa:	Avelox
Itaalia:	Avalox
Läti:	Avelox
Leedu:	Avelox
Luksemburg:	Avelox
Malta:	Avelox
Holland:	Avelox
Poola:	Avelox
Portugal:	Avelox
Slovakkia:	Avelox
Sloveenia:	Avelox
Hispaania:	Muzolil
Rootsi:	Avelox
Ühendkuningriik:	Avelox

Infoleht on viimati kooskõlastatud:

[Täidetakse riiklikult]

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Avalox'i võib T-toru kaudu manustada koos järgmiste lahustega:
süstevesi, 0,9% naatriumkloriidi lahus, 1 molaarne naatriumkloriidi lahus, 5% / 10% / 40% glükoosi lahus, 20% ksülitooli lahus, Ringeri lahus, segatud naatriumlaktaadi lahus (Hartmann'i lahus, Ringeri-laktaadi lahus).
Avalox'i ei tohi infundeerida koos teiste ravimitega.

Järgnevad lahused on sobimatud Avalox'iga:
10% ja 20% naatriumkloriidi lahus;
4,2% ja 8,4% naatriumbikarbonaadi lahus.