

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio/ EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Itävalta	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa		Octegra 400 mg - Infusionslösung	400 mg	Infuusioneste, liuos	Laskimoon	400 mg / 250 ml
Belgia	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa		Proflox	400 mg	Infuusioneste, liuos	Laskimoon	400 mg / 250 ml
Ranska		Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa	Octegra 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Infuusioneste, liuos	Laskimoon	400 mg / 250 ml
Saksa	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa		Octegra 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Infuusioneste, liuos	Laskimoon	400 mg / 250 ml
Kreikka	Elpen Pharmaceutical Co, Inc 95, Marathonos Avenue 190-09 Pikermi Kreikka		Octegra	400 mg	Infuusioneste, liuos	Laskimoon	400 mg / 250 ml
Luxemburg	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa		Proflox	400 mg	Infuusioneste, liuos	Laskimoon	400 mg / 250 ml
Alankomaat	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa		Octegra	400 mg	Infuusioneste, liuos	Laskimoon	400 mg / 250 ml
Portugali		Bialfar - Produtos Farmacêuticos S.A. À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugali	Proflox	400 mg	Infuusioneste, liuos	Laskimoon	400 mg / 250 ml

LIITE II

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYÖNTEISELLE
LAUSUNNOLLE SEKÄ VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ OCTEGRAAN JA SEN RINNAKKAISNIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (KS. LIITE I)

Moksifloksasiinihydrokloridi on synteettinen antibakteerinen aine, joka kuuluu fluorokinolonien ryhmään. Vuonna 2002 ensimmäistä kertaa jätetty hakemus, joka koski moksifloksasiinin suonensisäistä käyttöä avosyntyisen keuhkokuumeen (community-acquired pneumonia, CAP) hoidossa, sisälsi tiedot 550 potilaasta, joita oli hoidettu moksifloksasiinilla kahdessa valvotussa kliinisessä kokeessa. Hakemusta täydennettiin myöhemmin toimittamalla 942 potilaan tiedot viidestä avosyntyisen keuhkokuumeen tutkimuksesta. Komplisoituneita ihon ja ihonalaisten kudosten infektiota (complicated skin and skin structure infections, cSSSI) koskeva kliininen kehittämissuunnitelma sisälsi kaksi valvotuissa oloissa tehtyä tutkimusta, jotka olivat hakemuksen hyväksymisen edellytys. Moksifloksasiinin suonensisäinen käyttö avosyntyisen keuhkokuumeen hoidossa hyväksyttiin vastavuoroisessa tunnustamismenettelyssä (MRP) kahdessa vaiheessa vuosina 2002 ja 2004. Moksifloksasiinin suonensisäinen käyttö ihoinfektioiden hoidossa hyväksyttiin vuonna 2005 kaikissa maissa, jotka olivat jo hyväksyneet suonensisäiset formulaatit avosyntyisen keuhkokuumeen hoitoon. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevan keskinäisen tunnustamismenettelyn ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmässä (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (Human)) ei sitä vastoin päästy asiasta yksimielisyyteen 60 päivän kuluessa asian käsittelyn aloittamisesta, minkä vuoksi asia palautettiin CHMP:n käsiteltäväksi. Suurin huoli koski käyttöedellytysten kvalifioinnin tarvetta. Katsottiin, että sekä avosyntyistä keuhkokuumetta että komplisoituneita ihoinfektioita koskeviin käyttöaiheisiin olisi sovellettava samoja rajoituksia, jotka CHMP oli jo hyväksynyt avosyntyisen keuhkokuumeen hoitoon, jossa moksifloksasiinia käytetään oraalisesti. Suonensisäistä moksifloksasiinihoitoa seuraa lähes aina oraalinen hoito, joten moksifloksasiinin oraalisen käytön rajoitukset olisi tullava ilmi suonensisäisten tuotteiden valmisteyhteenvedossa. CHMP hyväksyi kysymysluettelon hakijalle.

Komplisoituneiden ihoinfektioiden hoito

Hakija tutki peräkkäisen suonensisäisen/oraalisen moksifloksasiinihoidon tehoa ja turvallisuutta komplisoituneiden ihoinfektioiden hoidossa, ja katsoi, että ei-inferiorisuus oli näytetty toteen ja että kliinisistä kokeista tai valmisteen markkinoilletulon jälkeisistä turvallisuustiedoista ei käy ilmi, että moksifloksasiinilla hoidettujen potilaiden sairastuvuusvuusriski olisi muita suurempi (tämä koskee myös sydänsairauksia ja hepatiittia) kuin vertailuantibiooteilla hoidettujen potilaiden. CHMP otti huomioon vastauksen, mutta katsoi tiedoista käyvän ilmi, ettei moksifloksasiini ole kenties yhtä tehokas hoitokeino kuin vertailutuotteilla toteutettu hoito. Lisäksi ensimmäisten analyysien alempi 95 prosentin luottamusväli ylitti -10 prosentin rajan tai läheni sitä, mikä tarkoittaa, että suonensisäinen/oraalinen moksifloksasiini ei ole optimaalinen vaihtoehto komplisoituneiden ihoinfektioiden hoidossa yleisesti. Patogeenien tutkimustuloksista ei käynyt ilmi hälyttäviä eroja hoitomuotojen välillä. Nähtävissä oli kuitenkin viittauksia siitä, että moksifloksasiini ei ehkä tehoa yhtä hyvin anaerobeihin, mikä saattaa korreloida epävarman in vitro -tehokkuuden kanssa anaerobisia lajeja vastaan. Tärkeintä oli kuitenkin se, että stafylokokki-infektioiden vastetasot olivat vertailukelpoisia eri hoitomuotojen välillä, samoin kuten A-ryhmän streptokokki-infektioiden (joiden osuus oli suhteellisen pieni) vastetasot. CHMP on yleisesti ottaen sitä mieltä, etteivät suonensisäisen/oraalisen moksifloksasiinin tehokkuutta koskevat tiedot ole kovin vakuuttavia ja että tätä seikkaa on arvioitava potilasturvallisuuden kannalta, mitä pohditaan jäljempänä. CHMP on myös sitä mieltä, että suonensisäisen/oraalisen moksifloksasiinin hyöty-riskisuhde komplisoituneiden ihoinfektioiden hoidossa on myönteinen vain käyttöaiheen kvalifioinnin yhteydessä.

Hakija esitteli kahden tutkimuksen tulokset ja päätteli, että moksifloksasiinin bakteriologiset vasteet tukevat kliinisiä vasteita ja että moksifloksasiinin bakteriologinen eradikaatitaso oli merkki tutkimusten keskinäisestä yhdenmukaisuudesta. CHMP pysyi kuitenkin kannassaan todeten, että kliiniset ja mikrobiologiset vasteet johtaisivat päätelmään, jonka mukaan suonensisäinen/oraalinen moksifloksasiini ei ole optimaalinen vaihtoehto komplisoituneiden ihoinfektioiden hoidossa.

Hakija tarkasteli perättäisen suonensisäisen/oraalisen moksifloksasiinihoidon turvallisuutta yleisesti ja etenkin komplisoituneiden ihoinfektioiden hoidossa sekä analysoi tiedot maksan haittatapahtumien ilmaantuvuudesta. Tiedot olivat peräisin perättäistä suonensisäistä/oraalista moksifloksasiinihoitoa

koskevista kliinisistä (yleisistä ja komplisoituneita ihoinfektioita koskevista) tutkimuksista. Hakijan mukaan moksifloksasiinin ja sen vertailutuotteiden välillä ei ollut eroa maksan haittatapahtumien ja haitallisten lääkereaktioiden yleisessä esiintyvyydessä. Spontaanien haittavaikutusilmoitusten kumulatiivinen selvitys vaikeista ”lääkkeisiin mahdollisesti liittyvistä maksahäiriöistä” pelkästään suonensisäisestä moksifloksasiinihoidosta tai perättäisistä suonensisäisestä/oraalista hoidosta osoitti, että moksifloksasiinin aiheuttamat vakavat maksatapahtumat olivat erittäin harvinaisia, ennalta arvaamattomia ja idiosynkrasian luonteisia ja ettei suonensisäisen moksifloksasiinin hyöty-riskisuhde ollut muuttunut. Perättäisen suonensisäisen/oraalisen moksifloksasiinihoidon (yleisten ja komplisoituneita ihoinfektioita koskevien) kliinisten tutkimusten yhteydessä esitettiin sydänturvallisuutta koskeva analyysi yhdessä selonteon kanssa, joka koski hoidon aikana ilmeneviä haittavaikutuksia relevantteina rytmihäiriöiden korvikkeina. Tämän jälkeen hakija tarkasteli spontaanien haittavaikutusilmoitusten kumulatiivista selvitystä. Ilmoitukset koskivat QT/QT_c-ajan pidentymistä sekä kääntyvien kärkien takyarytmiaa (torsade de pointes) hoidoissa, joissa käytettiin pelkästään suonensisäistä moksifloksasiinia tai peräkkäin suonensisäistä ja oraalista moksifloksasiinia. Hakija päätteli, että moksifloksasiinin ja vertailutuotteen välillä ei ole eroa, kun verrataan lääkkeiden käyttöön mahdollisesti liittyviä maksahäiriöitä koskevien haittavaikutusilmoitusten kokonaismäärää ja tiheyttä. Sydämen haittatapahtumien ja muiden haittatapahtumien esiintymistiheys oli sama, eikä valmisteen markkinoilletulon jälkeisistä seurantalutkimuksista tai spontaanien haittatapahtumien valvonnasta käynyt ilmi, että suonensisäiseen/oraaliseen moksifloksasiiniin liittyisi merkitsevästi suurempi maksan tai sydämen haittatapahtumien riski kuin tavanomaiseen hoitoon. Hakija hyväksyi iho-infektioiden rajaamisen toissijaiseen hoitoon ja varoituksen MRSA-bakteerista kohdassa 4.4. Seuraavasta sanamuodosta sovittiin:

“Komplisoituneet ihon ja ihonalaisten kudosten infektiot vain, jos tämäntyyppisen infektion alkuvaiheen hoidossa yleisesti suositeltavien antibakteeristen aineiden käyttö katsotaan epäasianmukaiseksi (ks. kohta 4.4)”

Avosyntyisen keuhkokuumeen hoito

CHMP katsoi, että moksifloksasiinin suonensisäinen käyttö avosyntyisen keuhkokuumeen hoidossa olisi kvalifioitava samalla sanamuodolla kuin komplisoituneita ihoinfektioita koskeva käyttöaihe. CHMP kehottikin hakijaa pohtimaan tätä asiaa uudelleen. Hakija esitteli seikkaperäisesti moksifloksasiinin etuja avosyntyisen keuhkokuumeen hoidossa, jonka alkuvaihe edellyttää suonensisäistä moksifloksasiiniterapiaa, sekä toimitti tiedot suonensisäisen/oraalisen moksifloksasiinin tehokkuutta ja perättäisen suonensisäisen/oraalisen moksifloksasiinihoidon turvallisuutta maksalle koskevista kliinisistä tutkimuksista, sekä suonensisäisen/oraalisen moksifloksasiinihoidon sydänturvallisuutta koskevista tutkimuksista. Hakija päätteli, että moksifloksasiini on vahvistanut toimivuutta penisilliineille/makrolideille herkkiä ja resistenttejä *S. pneumoniae* -bakteerin kantoja vastaan ja että moksifloksasiini vaikuttaa epätyypilliseen keuhkokuumeeseen yhdistettäviä patogeenejä vastaan sekä tehoa sairaalapotilaisiin, joiden alkuvaiheen hoito edellyttää suonensisäistä moksifloksasiiniterapiaa. Hakija toi myös esille vahvistuneen näytön siitä, että moksifloksasiinilla on paras PK/PD-profiili pyrittäessä välttämään resistenssiselektiota Euroopassa yleisesti saatavilla olevista hengityselinten fluorokinolonien joukosta. Tutkimuksia, jotka koskivat suonensisäisen/oraalisen moksifloksasiinin käyttöä avosyntyisen keuhkokuumeen hoidossa, esiteltiin yhteensä kuusi, mutta eri tutkimuksista saadut tiedot katsottiin kuitenkin epätarkoituksenmukaisiksi ja ylimalkaisiksi, sillä tiedoissa todettiin, että moksifloksasiini ei kenties ole yhtä tehokas kuin hyvin tehokas vaihtoehtoinen hoitomuoto. Koska keuhkokuumetta koskevan käyttöaiheen hylkäämiselle ei ollut selkeitä perusteita, CHMP katsoi, että tietoja, jotka eivät ole täysin vakuuttavia, on arvioitava potilasturvallisuudesta käsin. CHMP:n mielestä moksifloksasiinin käytön (suonensisäisesti ja oraalisesti sekä suonensisäisesti/oraalisesti) turvallisuutta koskevat tiedot olisi kokonaisuudessaan otettava huomioon kokonaisvaltaista hyöty-riskisuhdetta arvioitaessa. Moksifloksasiinin oraalista annostelua koskeva turvallisuusprofiili pätee siten myös suonensisäiseen annosteluun sillä erotuksella, että erot farmakokineettisissä sekä potilaiden ja infektioiden ominaispiirteissä suonensisäistä alkuhoitoa tarvitsevilla lisäävät todennäköisesti systemaattiseen annosteluun liittyviä riskejä. CHMP oli sitä mieltä, että moksifloksasiinin vaikutukset QT_c-aikaan viittaavat plasmapitoisuuden ja QT_c-ajan väliseen korrelaatioon. Kahdesta ensimmäisestä keuhkokuumetutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että potilaiden QT_c-aika nousi huomattavasti enemmän suonensisäisen moksifloksasiinihoidon yhteydessä. Erillisten QT_c-arvojen analyysi osoitti johdonmukaisesti kohonneen moksifloksasiiniriskin niissä keuhkokuumetutkimuksissa, joihin sisältyi tiedot EKG:sta. Mahdolliset samanaikaisesti esiintyvät sairaudet eivät muuta sitä tosiasiaa, että

suonensisäisen moksifloksasiinin antaminen aiheutti kohonneen riskin vertailutuotteisiin nähden myös vanhustutkimuksessa. CHMP myöntää, että QT_c-aikaa pidentävä lääke ei välttämättä tarkoita kohonnuttua sydänhaittavaikutusten riskiä, eikä rytmihäiriöitä. Hakijan toimittamien haittavaikutusilmoitusten ja sydäntä koskevien turvallisuustietojen perusteella kahden hoitoryhmän välillä oli eroja sellaisten kliinisten haittatapahtumien esiintymisessä, joita voidaan pitää QT_c-ajan pidentymisen korvikkeina, koska moksifloksasiinia saaneiden potilaiden joukossa ilmeni muita ryhmiä enemmän kammiotakykardia- ja sydänpysähdystapauksia. Myös valmisteen markkinoilletulon jälkeisistä tiedoista käy ilmi, että QT_c-ajan pidentymiseen liittyviä ilmoituksia merkitsevästä ja vakavasta haittavaikutuksista oli tehty. Valmisteen markkinoilletulon jälkeiset tiedot osoittavat niin ikään, että potilaille on annettu moksifloksasiinia valmisteyhteenvedon käyttöaiheiden ja varoitusten vastaisesti, minkä vuoksi voidaan todeta, että valmisteyhteenvedon sisältyvien varotoimien vahvistamisella ei ilmeisesti saada aikaan merkittävää muutosta käytännössä. Se, että moksifloksasiiniin liittyy huomattava metabolisoituminen, oli huolta aiheuttava seikka maksatoksisuuden mahdollisuuden takia. Spontaania raportointia ilmeni enemmän suonensisäisessä/perättäisessä hoidossa kuin oraalisessa hoidossa. Hakijan perustelut voidaan hyväksyä osittain: hakija perusteli tätä sillä, että suonensisäisesti/oraalisesti hoidetuilla potilailla oli takanaan enemmän sairauksia kuin pelkästään oraalisella moksifloksasiinilla hoidetuilla potilailla. Tiedot saattavat kuitenkin olla osoitus maksatoksisuuden kohonneesta ja todellisesta riskistä suonensisäisten formulaatioiden kohdalla. Hepatiittiriskin kohdalla haittavaikutusilmoitukset koskivat suonensisäistä/oraalista moksifloksasiinia, korkeammat aiemmat sairastavuusluvut/kliininen seuranta saattavat selittää osittain suuremmat raportointimäärät, mutta on silti mahdollista, että nämä liittyvät suonensisäisen formulaation suurempaan biologiseen hyötyosuuteen. Tiedot osoittavat, että moksifloksasiiniin liittyy vakavan maksatoksisuuden riski, joka on vähintään kaksinkertainen vertailutuotteisiin nähden. CHMP katsoo, että näiden riskiarviointien yhdenmukaisuus on voimakas signaali maksatoksisuuden kohonneesta riskistä, minkä vuoksi CHMP kannattaa muuta kuin ensisijaista käyttöä ehdotetuissa käyttöaiheissa. Lopuksi voidaan todeta, että keuhkokuumeen ja ihoinfektioiden suonensisäistä/oraalista moksifloksasiinihoitoa koskevien tehokkuustietojen katsotaan olevan riittäviä mutta ei täysin vakuuttavia, minkä vuoksi voidaan päätellä, että suonensisäinen/oraalinen moksifloksasiini ei ole optimaalinen hoitomuoto kummassakaan käyttötarkoituksessa. CHMP ei ole yhtä mieltä perusteesta, jonka mukaan hyöty-riskisuhde on erilainen potilailla, joiden alkuvaiheen hoito edellyttää suonensisäistä moksifloksasiiniterapiaa, koska voidaan todeta, että näillä potilailla on itse asiassa suurempi haittavaikutusten riski.

Hakija esitteli yhteenvedon relevanttien bakteerilajien moksifloksasiiniherkkyyden valvonnasta systemaattisen kirjallisuuskatsauksen avulla. Tiedoista ei käynyt ilmi moksifloksasiiniherkkyyden nousua, joten hakija päätteli, että relevanttien bakteerilajien herkkyyttä oli kuvailtu oikein valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1 ilman merkitseviä suuntauksia tai muutoksia. Hakija tarkasteli myös EU:n valvonnan toimivuutta ja ehdotti jokavuotisen valvontaohjelman käynnistämistä moksifloksasiinin MIC-arvoja koskevien tietojen keräämiseksi Euroopan valtioista. CHMP katsoi, ettei kirjallisuuskatsaus ollut pätevä eikä siitä ollut apua. Valvontatutkimukset on aina suunniteltava hyvin huolellisesti, jotta vuosittain kerätyt tiedot olisivat luotettavan vertailukelpoisia, mutta hakijan ehdotus ei täytä tätä vaatimusta. Kun tällaisia tietoja tarvitaan, hakijan olisi työskenneltävä asianmukaisesti suunniteltujen, luotettavan tiedon keruuseen tarkoitettujen valmiiden ohjelmien pohjalta.

Hakija tarkasteli monia QT-aikaan vaikuttavia tekijöitä ja totesi, että vaikka QT_c-ajan pidentymistä käytetään yleisesti korvaavaksi sydänkammion rytmihäiriöiden, kuten kääntyvien kärkien takyarytmian kehittymisriskin osoittajaksi, yksimielisyyttä ei vallitse kliinisesti merkitsevästä pidettävän QT-ajan pidentymisen asteesta. Keuhkokuume- ja ihoinfektio tutkimuksissa tarkasteltiin moksifloksasiinipitoisuuksien ja QT_c-ajan muutoksen välistä suhdetta, ja vaiheen III kokeilujen tulokset moksifloksasiinista ja sen vertailutuotteista olivat samat. Vaiheen III-IV kliiniset tutkimukset osoittivat, että haitalliset sydäntapahtumat, lääkkeisiin liittyvät haitalliset sydäntapahtumat sekä vakavat haitalliset sydäntapahtumat olivat samat moksifloksasiinin ja sen vertailutuotteiden kohdalla. Tämä päti suonensisäisen/oraalisen hoidon sekä alkuvaiheen suonensisäisen hoidon aikana ilmenneiden haittavaikutusten esiintymiseen yleisesti. Suonensisäistä moksifloksasiinia ei liitetty sellaisten tapahtumien lisääntymiseen, joita voitaisiin pitää QT_c-aikaan liitettävien rytmihäiriöiden korvikkeina. Hakija päätteli, että moksifloksasiinin kohdalla havaittu QT_c-ajan pidentyminen ei lisännyt kliinisten sydäntapahtumien (rytmihäiriöt mukaan lukien) kehittymisen riskiä muihin aineisiin verrattuna. Hakija ehdotti QT_c-aikaa

käsittävän kohdan sisällyttämistä kohtaan 4.4, samoin kuten seuraavan varoitustekstin sisällyttämistä kohdan 4.4 alkuun:

Moksifloksasiinin on joillakin potilailla todettu pidentävän EKG:n QTc-aikaa. QT-ajan pidentyminen saattaa lisääntyä nopean infuusion aiheuttaman plasmapitoisuuden nousun tuloksena. Sen vuoksi infuusiovaiheen kesto ei saisi olla alle suositusten mukaista 60 minuuttia, eikä suonensisäistä 400 milligramman päiväannosta pidä ylittää. Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5.

Hakijan mielestä ehdotetussa valmisteyhteenvedossa on nyt riittävä varoitus sekä riskiryhmäpotilaista että potentiaalisista varotoimista, jotka on otettava huomioon ennen suonensisäisen moksifloksasiinin antamista. Hakija suostui poistamaan valmisteyhteenvedon kohdasta 5.2 CLSI:n kiekkodiffuusion sekä aerobisia bakteereita koskevat MIC:n raja-arvokriteerit, mutta hakija säilytti valmisteyhteenvedossa CLSI:n anaerobeja koskevat suositukset, koska EUCAST ei ole vahvistanut MIC-arvojen raja-arvokriteerejä, jolloin CLSI:n normit ovat ainoat lääkäreiden ohjeena olevat viitetiedot. CHMP ei ollut samaa mieltä hakijan päätelmästä, vaikka se piti varoitustekstiä asianmukaisena. Kohtaan 4.4 ehdotettua tekstiä lyhennettiin selvyyden vuoksi.

Koska moni asia vaati vielä lisäselvitystä, CHMP hyväksyi hakijalta vaadittavan ratkaisemattomien kysymysten luettelon. Hakija toimitti lisäperustelut keuhkokuumeen käyttöaiheiden tueksi.

Avosyntyisen keuhkokuumeen hoidon tehokkuus

Hakija katsoi, että suonensisäisen moksifloksasiinin ei-inferiorisuus tai superiorisuus oli voitu näyttää toteen kuudessa valvotussa tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 1 100 moksifloksasiinihoitoa saanutta potilasta. Moksifloksasiini osoittautui tehokkaaksi *S. pneumoniae* -bakteereja sekä epätyypilliseen keuhkokuumeeseen liittyviä patogeenejä vastaan. Hakija tutki myös CAPNETZ-asiantuntijaverkostosta saamia tietoja. Hakija totesi lopuksi, että moksifloksasiinin erinomaisen tehon ja farmakokinetiikan ansiosta voidaan välttää *S. pneumoniae* -bakteerien kinoloniresistenttien isolaattien selektio. CHMP totesi, että vaikka aiemmin määritellyt ei-inferiorisuutta koskevat marginaalit oli täytetty, tiedoista kävi ilmi, että suonensisäinen moksifloksasiini ei ollut aivan yhtä tehokas kuin paras saatavilla ollut hoitomuoto. Vertailuja ei myöskään voida pitää tarpeeksi vankkoina, ja eri tutkimuksista kootut tiedot katsottiin epätarkoituksenmukaisiksi vertailtavien hoitomuotojen ja hoidettujen potilasryhmien erilaisuuden vuoksi. Epätyypilliseen keuhkokuumeeseen yhdistettäviä patogeneita koskevia tietoja on puolestaan tulkittava äärimmäisen huolellisesti. Pneumokokkien resistenssin yleisyys vaihtelee paljon EU:n jäsenvaltioiden välillä, ja tämä on otettu huomioon hoidon suuntaviivoissa, samoin kuten tarve hyödyntää suuria beetalaktaamiaannostuksia, yhdistelmäterapiata tai fluorokinoloneja joillakin alueilla. Ei ole olemassa kliinisiä tietoja, joka osoittaisivat, että moksifloksasiini tehoaa sellaisia pneumokokeja vastaan, jotka eivät ole herkkiä muille fluorokinoloneille saadun resistenssin ansiosta. CAPNETZ-verkoston tiedot tai meta-analyysit eivät myöskään tue päätelmää siitä, että moksifloksasiini on muita antibiootteja parempi. PK/PD-ennusteet siitä, että levofloksasiini ja moksifloksasiini ovat todennäköisiä vaihtoehtoja resistenssin valinnassa, ovat tieteellisesti todennäköisiä mutta eivät kliinisesti täysin päteviä. Kuvailut kehityssuunnaukset vaativat vuosien havainnoinnin ennen kuin voidaan näyttää toteen selkeä yhteys joko fluorokinolonien tai resistenttien (mukaan lukien mutaatioiden) mallien käytön välillä. Ehdotettu rajattu käyttöaihe ei sulje pois moksifloksasiinin käyttöä keuhkokuumeen alkuvaiheen hoidossa, jos siinä noudatetaan paikallista, alueellista tai kansallista ohjeistusta. CHMP hyväksyy, että moksifloksasiinia voidaan käyttää keuhkokuumeen hoidossa, mutta on muistettava, että potilasturvallisuus ja hyöty-riskisuhde olivat keskeiset tekijät asian käsittelyn alullepanossa, minkä vuoksi päätelmää siitä, että moksifloksasiini on tarpeeksi tehokas antibiootti, on tarkasteltava oikeassa asiayhteydessä.

Avosyntyisen keuhkokuumeen hoidon turvallisuus

Hakija vahvisti, että QT_c-ajoissa havaitut muutokset eivät lisänneet kliinisen sydäntapahtuman kehittymisriskiä. Kääntyvien kärkein takarytmiä ei raportoitu kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla yli 15 000 potilaalla, eikä sitä havaittu myöskään valmisteen markkinoilletulon jälkeen tehtyihin tutkimuksiin osallistuneilla 90 000 potilaalla. Hoidon aikana ilmenevien vakavien sydäntapahtumien esiintymistiheys oli sama kuin vertailutuotteilla. Hakija esitteli uudelleen eri keuhkokuumetutkimuksista kerätyt tiedot ja totesi, että haittatapahtumia ja lääkkeisiin liittyviä reaktioita esiintyi hieman vähemmän moksifloksasiinilla

hoidetuilla potilailla. Toksikologiset kokeet eivät osoittaneet, että maksa olisi ollut moksifloksasiinin tärkein kohde-elin, eikä vakavien maksatapahtumien erityisiä riskitekijöitä havaittu. CHMP pysyi aiemmassa kannassaan, koska uutta tietoa ei toimitettu. Yksinkertaiset vertailut moksifloksasiinin ja eri tutkimuksista kerättyjen vertailutuotteiden välillä ovat harhaanjohtavia vertailuhoitomuotojen vaihtelevuuden vuoksi. Moksifloksasiinin vaikutuksia QTc-aikaan koskevasta ensiarvioinnista kävi ilmi plasmapitoisuuden ja QTc-ajan välinen korrelaatio terveillä potilailla sekä se, että QTc-ajan pidentyminen oli merkitsevästi suurempi terveillä vanhuksilla post-moksifloksasiiniryhmässä kuin plasebo-ryhmässä. Suonensisäistä moksifloksasiinihoitoa saaneilla potilailla oli suurempi QTc-ajan huomattavan pidentymisen todennäköisyys kuin oraalista hoitoa saaneilla potilailla. EKG:ta koskevat tiedot sekä erillisten QTc-arvojen analyysi osoittivat johdonmukaisesti kohonneen moksifloksasiiniriskin tutkimuksissa, joihin sisältyivät EKG:ta koskevat tiedot. Kaikki rytmihäiriöihin mahdollisesti viittaavat haittavaikutukset on otettava huomioon, minkä vuoksi maksatoksisuutta koskevia huolenaiheita korostettiin. CHMP pysyy potilasturvan ja hyöty-riskisuhteen perusteella kannassaan, jonka mukaan suonensisäisen moksifloksasiinin molemmat käyttöaiheet olisi kvalifioitava samalla sanamuodolla kuin komplisoituneita ihoinfektioita koskeva käyttöaihe.

Hakija osallistui toukokuussa 2009 CHMP:n suulliseen käsittelyyn, jossa käytiin uudelleen läpi hakijan kirjallisissa vastauksissaan esittämät perustelut ja tiedot. CHMP pysyi aiemmassa kannassaan. Hakijaa pyydettiin myös tekemään muutoksia valmisteyhteenvedon moksifloksasiinitabletteja koskevaan osaan niin, että se vastaisi suonensisäistä formulaatioita, sekä selventämään, että tabletteja voidaan käyttää kaikenasteisten komplisoituneiden ihoinfektioiden ja avosyntyisen keuhkokuumeen hoidossa vain, jos suonensisäinen hoito on jo parantanut huomattavasti potilaan tilaa niin, että siirtyminen oraaliseen hoitoon katsotaan asianmukaiseksi. CHMP hyväksyi käytettävän sanamuodon, josta ilmoitettiin hakijalle.

CHMP katsoo lopuksi, että moksifloksasiinin tehokkuus kahdessa haetussa käyttöaiheessa ei ole kovin vakuuttava. Hoitojen eroja kuvaava luottamusväli, joka oli useassa yksittäisessä tutkimuksessa alle 95 prosenttia, muodosti rajanvedon tapauksiin, joissa moksifloksasiinin numeerinen inferiorisuus oli huomattava vertailutuotteisiin nähden. Moksifloksasiinin paremmuus hyväksyttyihin fluorokinoloneihin nähden ei ole oletettavaa käyttöaiheissa, joihin haetaan lupaa, lukuun ottamatta siprofloksasiinia avosyntyisen keuhkokuumeen hoidossa (koska siprofloksasiinin aktiivisuus *S. pneumoniae* -bakteereja vastaan on luontaisen alhainen). Ei ole olemassa kliinistä näyttöä, joka tukisi väitettä, että moksifloksasiini saattaa olla kliinisesti aktiivinen sellaisia organismeja vastaan, joiden herkkyys muille fluorokinoloneille on alentunut. Vaikka moksifloksasiinin tehokkuutta koskevat tiedot riittävät tukemaan moksifloksasiinin käyttöä keuhkokuumeen hoidossa, tiedoista voidaan päätellä, että moksifloksasiini ei kenties ole yhtä hyvä hoitomuoto kuin jotkin vaihtoehtoiset antibiootit.

PERUSTEET MYÖNTEISELLE LAUSUNNOLLE SEKÄ VALMISTEYHTENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

CHMP:n päätelmänä oli, että suonensisäisen moksifloksasiinin käyttö avosyntyisen keuhkokuumeen tai komplisoituneiden ihon ja ihonalaisten kudosten infektioiden hoidossa olisi määriteltävä seuraavasti:

[Moksifloksasiini] 400 mg infuusioliuoksen käyttöaiheet ovat

- avosyntyinen keuhkokuume
- komplisoituneet ihon ja ihonalaisten kudosten infektiot

Moksifloksasiinia olisi käytettävä vain, jos tämäntyyppisten infektioiden alkuvaiheen hoidossa yleisesti suositeltavien antibakteeristen aineiden käyttö katsotaan epäasianmukaiseksi.

On syytä harkita asiantuntevaan ohjaukseen turvautumista antibakteeristen aineiden asianmukaisessa käytössä.

Moksifloksasiinin tehokkuus kahdessa käyttöaiheessa, joille haetaan lupaa, on riittävä.

Oraalisen moksifloksasiinin turvallisuusprofiili pätee myös suonensisäiseen moksifloksasiiniin. Maksatoksisuus sekä haittareaktiot, joita aiheuttavat moksifloksasiinin vaikutukset sydämen impulsseihin, herättävät erityistä huolta. Moksifloksasiinin suonensisäisessä käytössä riski saattaa olla jopa suurempi

farmakokineettisten erojen vuoksi sekä siksi, että vakavasta keuhkokuumeesta tai ihoinfektioista kärsivillä potilailla on muita suurempi alttius kehittää tiettyjä haittareaktioita.

Näiden syiden vuoksi CHMP ei tukenut hakijan väitettä siitä, että hyöty-riskisuhteen erot moksifloksasiinin oraalisen ja suonensisäisen käytön välillä puoltavat suonensisäisen moksifloksasiinin varauksetonta käyttöä avosyntyisen keuhkokuumeen hoidossa.

Ottaen huomioon seuraavaa:

- suonensisäisen moksifloksasiinin (jota seuraa oraalinen moksifloksasiini) tehokkuus avosyntyisen keuhkokuumeen sekä komplisoituneiden ihon ja ihonalaisten kudosten infektioiden hoidossa on voitu näyttää toteen, mutta suonensisäisen moksifloksasiinin turvallisuusprofiili keuhkokuumeen tai ihoinfektioiden hoidossa antaa aihetta huoleen etenkin maksatoksisuuden sekä sydämen impulssivaikutusten osalta,
- komplisoituneiden ihoinfektioiden hoidossa moksifloksasiinin käytön hyöty-riskisuhteen katsottiin olevan myönteinen vain, jos infektioiden alkuvaiheen hoidossa yleisesti suositeltavien antibakteeristen aineiden käyttö katsotaan epäasianmukaiseksi,

CHMP suosittelee valmisteyhteenvedon muuttamista sekä myyntilupien myöntämistä Octegralle ja sen rinnakkaisnimille (ks. liite I), joita koskeva valmisteyhteenvedo, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste sisältyvät liitteeseen III.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Huomioitavaa: Oheiset valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat ajantasaiset versiot Komission päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen Jäsenvaltioiden viranomaiset yhdessä viitemaan kanssa päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octegra ja muut nimet (ks. liite I) 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 250 ml:n pullo tai pussi sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).
1 ml sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).

Apuaine: 250 ml infuusionestettä sisältää 34 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos
Kirkas, keltainen liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Octegra on tarkoitettu

- Sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen (CAP) hoitoon.
- Vaikeiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden (cSSSI) hoitoon.

Moksifloksasiinia tulee käyttää tämän indikaation hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla antibiooteilla ei ole asianmukaista .

Viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

400 mg moksifloksasiinia infuusiona kerran vuorokaudessa.

Hoitoa, joka on aloitettu laskimoinfuusiona, voidaan jatkaa 400 mg:n moksifloksasiinitableteilla, jos tämä on kliinisesti tarpeen.

Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla potilailla hoito vaihdettiin tablettihoitoon neljän vuorokauden (CAP) tai kuuden vuorokauden (cSSSI) kuluessa. Laskimonsisäisen ja tablettihoiton suositeltava kokonaiskesto on 7-14 vuorokautta (CAP) ja 7-21 vuorokautta (cSSSI).

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille eikä pysyvästi dialyysihoitoa tarvitseville potilaille, kuten hemo- tai pussidialyysipotilaille (CAPD) (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

Lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu riittävästi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Muut erityisryhmät

Annosta ei tarvitse sovittaa vanhuksille eikä pienipainoisille potilaille.

Lapset ja nuoret

Moksifloksasiini on vasta-aiheinen lapsille ja kasvuikäisille nuorille. Moksifloksasiinin tehoa ja turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole varmistettu (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Laskimoon; infusoidaan **jatkuvana infuusiona 60 minuutin ajan** (ks. myös kohta 4.4).

Infuusioneste voidaan antaa T-letkun kautta yhdessä yhteensopivien infuusionesteiden kanssa, jos lääketieteelliset syyt sitä edellyttävät (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys moksifloksasiinille, muille kinoloneille tai jollekin valmisteen aineosalle.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Käyttö lapsille ja kasvuikäisille nuorille.
- Käyttö potilaille, joilla on aiemmin ollut kinolonihoitoon liittyvä jännesairaus/jännevaiva.

Sekä prekliinisissä että ihmisille tehdyissä tutkimuksissa on todettu sydämen elektrofysiologisia muutoksia QT-ajan pidentymisenä moksifloksasiinin annon jälkeen. Lääketurvallisuuskäytännöiden vuoksi moksifloksasiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- Synnynnäinen tai varmennettu ei-perinnöllinen QT-ajan pidentyminen
- Elektrolyyttitasapainon häiriöitä, erityisesti hoitamaton hypokalemia
- Kliinisesti merkittävä bradykardia
- Kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- Aiemmin esiintyneitä oireisia sydämen rytmihäiriöitä

Moksifloksasiinia ei tule käyttää yhdessä muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Riittämättömien kliinisten tietojen vuoksi moksifloksasiini on myös vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C) ja potilaille, joiden transaminaasiarvot ovat yli viisinkertaisesti suuremmat kuin viitealueen yläraja.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Moksifloksasiinin on havaittu pidentävän joidenkin potilaiden EKG:n QTc-aikaa. QT-pidentymä voi suurentua infuusionopeuden ja lääkeaineen pitoisuuden suurentuessa plasmassa. Siksi suositettua infuusion antonopeutta (60 minuuttia) ei saa lyhentää eikä suositettua annosta (400 mg kerran vuorokaudessa) saa ylittää. Katso tarkemmat tiedot jäljempänä sekä kohdat 4.3 ja 4.5.

- Moksifloksasiinihoito on lopetettava, jos hoidon aikana ilmaantuu sydämen sytmihäiriöön sopivia löydöksiä joko EKG löydöksien kanssa tai ilman.
Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin sydämen rytmihäiriölle altistava tekijä (esim. akuutti sydänlihaskemia), sillä heillä voi olla suurenunut riski kammioperäisten rytmihäiriöiden (mukaan lukien kääntyvien kärkien takikardian) ja sydänpysähdyksen kehittymiseen. Ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5.
Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä. Ks. myös kohta 4.3.
Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät merkittävää bradykardiaa aiheuttavaa lääkitystä. Ks. myös kohta 4.3.
baiset ja iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille, kuten moksifloksasiinille, ja siksi käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.
- Moksifloksasiini-infuusioneste on tarkoitettu ainoastaan laskimon kautta annosteltavaksi. Antoa valtimoon on vältettävä, koska prekliinisissä tutkimuksissa todettiin valtimoa ympäröivien kudosten tulehdusta, joka oli seurausta valtimoon tapahtuneesta annostelusta.

- Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on esiintynyt fluorokinolonien, myös moksifloksasiinin, ensimmäisen annoksen jälkeen. Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa hengenvaaralliseen sokkiin jopa ensimmäisen annon jälkeen. Näissä tapauksissa moksifloksasiinin anto on lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito (kuten sokin hoito).
- Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa vaikeaoireinen maksatulehdus on mahdollisesti johtanut henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4.8). Potilaita tulisi neuvota ottamaan yhteys lääkäriin ennen hoidon jatkumista, jos vaikeaoireisen maksasairauden merkkejä ja oireita ilmenee. Näitä ovat mm. nopeasti kehittyvä heikkous, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattinen enkefalopatia. Maksan toimintakokeita/tutkimuksia tulee suorittaa, jos potilaalla on viitteitä maksan toimintahäiriöistä.
- Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu rakkuloivia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä ennen hoidon jatkamista, jos iho- ja/tai limakalvoreaktioita esiintyy.
- Kinolonien tiedetään voivan laukaista kouristuskohtauksia. Lääkettä on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin keskushermostosairaus, joka voi altistaa kouristuksille tai laskea kouristuskynnystä.
- Antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja koliittia (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvä ripuli) on raportoitu laajakirjoisten antibioottien, myös moksifloksasiinin, käytön yhteydessä. Vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi on tärkeää ottaa tällaisen diagnoosin mahdollisuus huomioon potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli moksifloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Mikäli antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia epäillään tai sellainen todetaan, on antibioottihoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoito, lopetettava ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava välittömästi. Lisäksi on suoritettava asianmukaiset infektiotorjuntatoimenpiteet tartuntariskin vähentämiseksi. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli.
- Munuaissairautta potevien vanhusten on käytettävä moksifloksasiinia varoen, elleivät he kykene nauttimaan riittävästi nesteitä, sillä dehydraatio lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä.
- Moksifloksasiinia tulee käyttää harkiten myasthenia gravis -potilailla, sillä oireet voivat pahentua.
- Moksifloksasiinihoidon, kuten myös muiden kinoloniantibioottien käytön, yhteydessä voi potilaalle ilmentyä jännetulehduksia ja jännerepeytyksiä, erityisesti vanhuksille ja samanaikaisesti kortikosteroideja saaville potilaille. Kivun tai tulehduksen ensioireiden ilmaantuessa on moksifloksasiinihoito lopetettava ja oireinen/oireiset raaja/t on pidettävä levossa.
- Potilaat, joiden suvussa tai joilla itsellään on todettu glukosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, ovat kinolonihoitoa aikana alttiita hemolyyttisille reaktioille. Siksi moksifloksasiinia on käytettävä varoen näille potilaille.
- Jos potilaan näkökyky heikkenee tai ilmaantuu muita silmäoireita, on heti otettava yhteys silmälääkäriin.
- Kinolonien on todettu aiheuttavan valoyliherkkyysoireita. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että valoyliherkkyyden riski moksifloksasiinia käytettäessä on pienempi kuin muilla kinoloneilla käytettäessä. Potilaita on silti syytä neuvota välttämään altistumista UV-valolle tai voimakkaalle ja/tai laajoille ihoalueille lankeavalle auringonvalolle moksifloksasiinihoidon aikana.
- Moksifloksasiinin kliinistä tehoa ei ole osoitettu vaikeiden palovammojen, faskiitin, isojen absessien hoidossa tai osteomyeliitin komplisoimien diabeettisten jalkahaavaumien hoidossa.
- Valmiste sisältää 787 mg (n. 34 mmol) natriumia annosta kohti. Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on natriumin saantirajoite.
- Moksifloksasiinihoito voi antaa väärän negatiivisen tuloksen viljeltäessä *Mycobacterium* -lajeja, sillä moksifloksasiini estää mykobakteerien kasvua.
- Moksifloksasiinia ei suositella MRSA-infektioiden hoitoon. Jos MRSA-infektiota epäillään tai sellainen todetaan, asianmukainen antibioottihoito on aloitettava (ks. kohta 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa

Moksifloksasiinin ja muiden mahdollisesti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden additiivista vaikutusta QT-aikaan ei voida poissulkea. Tämä vaikutus voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien

kääntyvien kärkien takykardian, mahdollisuutta. Siksi moksifloksasiini on vasta-aiheinen potilaille, joita hoidetaan jollakin seuraavista lääkkeistä (ks. myös kohta 4.3):

- ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- neuroleptit (kuten fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi)
- trisykliset antidepressiiviset lääkkeet
- jotkut mikrobilääkkeet (sparfloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini, malarialääkkeet, varsinkin halofantriini)
- tietyt antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- muut (sisapridi, vinkamiini i.v., bepridiili, difemaniili).

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät veren kaliumpitoisuutta pienentävää tai merkittävää bradykardiaa aiheuttavaa lääkitystä.

Toistuvan annon jälkeen moksifloksasiini suurensi terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden plasman digoksiinin huippupitoisuuksia (C_{max}) noin 30 % vaikuttamatta AUC-arvoon tai jäännöspitoisuuksiin. Erityisiä varotoimenpiteitä ei tarvita, jos potilas käyttää samanaikaisesti digoksiinia.

Vapaaehtoisille diabeetikoille tehdyissä tutkimuksissa oraalisen moksifloksasiinin ja glibenklamidin samanaikainen anto pienensi plasman glibenklamidin huippupitoisuutta noin 21 %. Glibenklamidin ja moksifloksasiinin yhdistelmä voi teoreettisesti aiheuttaa lievää ohimenevää hyperglykemiaa. Glibenklamidin farmakokineettiset muutokset eivät kuitenkaan aiheuttaneet muutoksia farmakodynaamisissa muuttujissa (veren glukoosi- ja insuliinipitoisuuksissa). Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta ei siten ole havaittu moksifloksasiinin ja glibenklamidin välillä.

INR-arvon muutokset

Oraalisten antikoagulanttien vaikutuksen voimistumista on todettu useilla potilailla, jotka ovat saaneet antibiootteja, kuten flurokinoloneja, makrolideja, tetrasykliineja, kotrimoksatsolia ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila vaikuttavat olevan riskitekijöitä. Usein on vaikea arvioida, aiheuttaako infektio vai antibioottihoito INR:n (international normalised ratio) häiriön. Varotoimenpiteenä voidaan seurata INR-arvoa tavallista useammin. Oraalisen antikoagulantin annosta on säädettävä tarvittaessa.

Kliiniset lääketutkimukset ovat osoittaneet, että seuraavilla lääkkeillä ei ole moksifloksasiinin kanssa samanaikaisesti annettuna yhteisvaikutuksia: ranitidiini, probenesidi, ehkäisytabletit, kalsium, parenteraalisesti annettu morfiini, teofylliini ja itraconatsoli.

In vitro -tutkimukset ihmisen sytokromi P450-entsyymeillä tukevat näitä havaintoja. Näiden tulosten perusteella sytokromi P450-entsyymien kautta välittyvät metaboliset yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ruoan kanssa, ei liioin maitotuotteiden kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollinen riski ihmisille on tuntematon. Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3), koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevin eläinten painoa kantavissa nivelissä ja koska palautuvia niveltä vaurioita on kuvattu lapsilla, joita on hoidettu fluorokinoloneilla.

Imetys

Tutkimustuloksia imettävillä naisilla ei ole. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että moksifloksasiinia erittyy pieniä määriä äidinmaitoon. Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3), koska tutkimustuloksia imettävillä naisilla ei ole ja koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevien eläinten painoa kantavissa nivelissä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia moksifloksasiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, voivat kuitenkin heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita aiheuttamiensa keskushermostovaikutusten (esim. pyöräytyksen, ks. kohta 4.8) vuoksi tai akuutin ja lyhytkestoisen tajunnanmenetyksen (synkopeen, ks. kohta 4.8) vuoksi. Potilaita on neuvottava tarkkailemaan moksifloksasiinin vaikutuksia ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetään kliinisissä lääketutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset moksifloksasiinin 400 mg:n (laskimonsisäisellä ja oraalisella) annolla ilmaantumistiheyden mukaisesti:

Pahoinvointia ja ripulia lukuun ottamatta kaikkien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli alle 3 %.

Elinjärjestelmä-luokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset ≤ 1/10 000
Infektiot	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammas ja emättimen hiivatulehdus			
Veri ja imukudos		Anemia Leukopenia/t Neutropenia Trombosytopenia Trombosytoosi Eosinofilia veressä Protrombiiniajan piteneminen / INR-arvon suureneminen		Suurentunut protrombiinipitoisuus / INR-arvon pieneneminen

Elinjärjestelmä- luokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset ≤ 1/10 000
Immuuni- järjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. kohta 4.4)	Anafylaksia, mukaan luettuna erittäin harvoin henkeä uhkaava šokki (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus / angioödeema (mukaan luettuna kurkunpään turvotus, mahdollisesti hengenvaarallinen ks. kohta 4.4)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	
Psyykkiset häiriöt		Ahdistusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaa tunne- elämä Depressio (erittäin harvoin päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen) Hallusinaatiot	Depersonalisaatio Psykoottiset reaktiot (päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen)
Hermosto	Päänsärky Pyöritys	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (mukaan lukien erittäin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Huimaus Uneliaisuus	Hypestesia Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatiokyky (mukaan lukien kävelyn häiriöt pääasiassa pyörityksestä ja huimauksesta johtuen) Kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyvyn häiriö Puheen häiriöt Amnesia	Hyperestesia

Elinjärjestelmä-luokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset ≤ 1/10 000
Silmät		Näköhäiriöt mukaan lukien diplopia ja hämärtynyt näkö (eritoten osana keskushermosto-reaktiota, ks. kohta 4.4)		
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus	
Sydän ja verisuonisto	QT-ajan pitenemä potilailla joilla on hypokalemia (ks. kohta 4.4)	QT-ajan pitenemä (ks. kohta 4.4) Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Angina pectoris Vasodilataatio	Kammiotaky-arytmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytaikainen tajunnanmenetys) Hypertensio Hypotensio	Määrittämättömät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkeä takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu Ripuli	Ruokahaluttomuus Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti, erittäin harvoin liittynyt hengenvaarallisiin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4)	
Maksa ja sappi	Transaminaasi-arvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gammaglutamyyli-transferaasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Ikterus Hepatiitti (voittopuolisesti kolestaattinen)	Vaikeaoireinen maksatulehdus, joka mahdollisesti johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4.4)

Elinjärjestelmä-luokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset ≤ 1/10 000
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Bulloosinen ihoreaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykäykset	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasnäykkyys Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet		Dehydraatio	Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jännöstyppi-aineiden ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Reaktiot injektio- ja infuusiopaikassa	Huonovointisuus (pääasiallisesti voimattomuus tai väsymys) Kiputilat (mukaan lukien selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu) Hikoilu Infuusiokohdan (trombo)flebiitti	Turvotus	

Seuraavilla hättävillä vaikutuksilla on suurempi esiintyvyyden luokka, kun lääke annetaan laskimoon ilman sitä seuraavaa oraalista hoitoa tai oraalisen hoidon kanssa:

Yleiset: Gammaglutamyli-transferraasiarvon suureneminen

Melko harvinaiset: Kammiotakyarytmiat, hypotensio, turvotus, antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti, erittäin harvoin liittynyt hengenvaarallisiin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4), kouristukset mukaan lukien grand mal –kohtaukset (ks. kohta 4.4), hallusinaatio, munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jännöstyypin ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen), munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin seuraavia hättävillä vaikutuksia, jotka ovat mahdollisia myös moksifloksasiinihoidon aikana: ohimenevä näön menetys, hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyysi, rhabdomyolyysi, valoyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Mitään erityisiä hoitotoimenpidesuosituksia mahdollisessa yliannostuksessa ei ole. Yliannostustapauksessa on aloitettava oireenmukainen hoito. Annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä yli 80 %; annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suoneen vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä 20 %. Oraalisissa yliannostustapauksissa saattaa lääkehiilen käyttö mahdollisimman pian olla potilaalle hyödyksi, sillä tämä hillitsee moksifloksasiinin systeemisen hyödynnettävyyden liiallista suurenemista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kinoliinijohdokset, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA14

Vaikutustapa

Moksifloksasiinin bakterisidinen vaikutus perustuu sen kykyyn estää bakteerien kahta eri topoisomeraasi-II:ta (DNA-gyraasientsyymiä ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, kopioitumiseen ja korjautumiseen.

Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka

Fluorokinolonien bakterisidinen teho riippuu niiden pitoisuudesta. Farmakodynaamiset tutkimukset eläinmalleissa ja ihmisille tehdyissä tutkimuksissa ovat osoittaneet, että fluorokinolonien tehon määrittää pääasiassa AUC₂₄/MIC -suhde.

Resistenssimekanismi

Resistenssi fluorokinoloneille kehittyy mutaatioiden kautta DNA-gyraasi- ja topoisomeraasi IV -entsyymeissä. Muita mekanismeja ovat effluksipumput, läpäisevyyden esteet ja proteiinivälitteinen DNA-gyraasin suojaus. Ristiresistenssi on odotettavaa moksifloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä. Muun tyyppisille antibiooteille tyypilliset resistenssimekanismit eivät vaikuta moksifloksasiinin tehoon.

Raja-arvot

EUCAST kliiniset MIC-raja-arvot moksifloksasiinille (31.01.2006):

Organismi	Herkkä	Resistentti
<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> (ryhmät A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> ja <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Lajista riippumattomat raja-arvot*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Lajista riippumattomat raja-arvot ovat määritetty pääasiassa farmakokineettisen / farmakodynaamisen tiedon perusteella ja ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-arvojen jakaumista. Niitä käytetään vain lajeille, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa. Niitä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lajeilla, joilla tulkintarajat määritetään myöhemmin (gramnegatiiviset anaerobit).		

Mikrobiologinen herkkyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infektioissa kyseenalaiseksi.

Yleisesti herkäät lajit
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * [†] <i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B) <i>Streptococcus milleri</i> -ryhmä* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> ja <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (ryhmä A)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>”Muut” mikro-organismit</u> <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Luonnostaan resistentit organismit
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Kliininen teho on osoitettu tyydyttävällä varmuudella kliinisissä tutkimuksissa. [†] Metisilliiniresistentti <i>S. aureus</i> on suurella todennäköisyydellä resistentti fluorokinoloneille. Metisilliiniresistenttien <i>S. aureus</i> -kantojen resistenssiasteen moksifloksasiinille on raportoitu olevan > 50 %. [#] ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä myös fluorokinoloneille.

5.2 Farmakokinetiikka

Absorptio ja biologinen hyötyosuus

Yhden tunnin kestoisen, laskimoon annettavan 400 mg:n kerta-annosinfuusion jälkeen saadaan noin 4,1 mg/l:ssa huippupitoisuus plasmaan. Pitoisuuksien keskiarvo tällaisen infuusion jälkeen on suunnilleen 26 % suurempi kuin vastaavan oraalisen annon jälkeen (3,1 mg/l). AUC-arvo laskimonsisäisen annon jälkeen on n. 39 mg • h/l mikä on vain hieman suurempi kuin oraalisen annon jälkeen (35 mg • h/l), mikä on sopusoinnussa sen tiedon kanssa, että moksifloksasiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on n. 91 %.

Moksifloksasiinin laskimonsisäistä annosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän eikä sukupuolen mukaan.

Farmakokinetiikka on lineaarista kun moksifloksasiinia annetaan suun kautta 50 - 1200 mg:n kerta-annoksena, 600 mg:aan saakka kerta-annoksena laskimoon ja 600 mg:aan saakka annettuna kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

Jakautuminen

Moksifloksasiini jakautuu nopeasti ekstravaskulaariseen tilaan. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) on noin 2 l/kg. *In vitro*- ja *ex vivo* -tutkimuksissa proteiineihin sitoutumisen osuus on ollut noin 40 - 42 % riippumatta lääkeaineen pitoisuudesta. Moksifloksasiini sitoutuu seerumissa pääasiassa albumiiniin.

Maksimaaliset pitoisuudet 5,4 mg/kg ja 20,7 mg/l (geometriset keskiarvot) saavutettiin keuhkoputken limakalvossa ja epiteelinyhteisyydessä, tässä järjestyksessä, 2,2 tuntia oraalisen annoksen jälkeen. Vastaava huippupitoisuus keuhkorakkuloiden makrofageissa nousi 56,7 mg:aan/kg. Ihon rakkulanyhteisyydessä saavutettiin 1,75 mg/l pitoisuus 10 tuntia laskimoon annetun annoksen jälkeen. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuusprofiiliin on soluvälinyhteisyydessä todettu olevan samanlainen kuin plasmassa. Huippupitoisuus oli 1,0 mg/l (geometrisen keskiarvo), ja se saavutettiin noin 1,8 tuntia laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Metabolia

Moksifloksasiini metaboloituu vaiheen II:n biotransformaation kautta ja erittyy sekä muuttumattomana yhdisteenä että sulfaattiyhdisteenä (M1) ja glukuronidina (M2) virtsaan (noin 40 %) ja sappeen/ulosteisiin (noin 60 %). M1 ja M2 ovat ihmisellä ainoat merkittävät metaboliitit ja ne ovat mikrobiologisesti inaktiivisia.

Faasi I kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu metabolisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden faasi I:n biotransformaation (sytokromi P 450 -entsyymien) kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa eikä tätä liioin havaittu *in vitro* -kokeissa. Moksifloksasiini ei näytä metaboloituvan oksidatiivisesti.

Eliminoituminen

Moksifloksasiini eliminoituu plasmasta siten, että keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma 400 mg annoksen jälkeen on 179 - 246 ml/min. Laskimoon annetun 400 mg:n annoksen jälkeen noin 22 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja noin 26 % ulosteisiin. Moksifloksasiinin kokonaispuhdistuma (muuttumattoman lääkeaineen ja metaboliittien yhteinen puhdistuma) laskimonsisäisen annoksen jälkeen on noin 98 %. Munuaispuhdistuma on noin 24 - 53 ml/min, mikä viittaa siihen, että moksifloksasiini imeytyy osittain takaisin munuaistubuluksissa. Moksifloksasiinin antaminen samanaikaisesti ranitidiinin tai probenesidin kanssa ei vaikuta moksifloksasiinin munuaispuhdistumaan.

Moksifloksasiinin farmakokineettiset ominaisuudet eivät eroa merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuman arvoon > 20 ml/min/1,73 m² saakka). Munuaistoiminnan heiketessä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee jopa 2,5-kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh A, B) tehtyjen tutkimusten perusteella ei ole toistaiseksi mahdollista arvioida, onko heillä farmakokineettisiä eroja verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin. Maksan vajaatoimintaan liittyy korkeampi M1-metaboliitin pitoisuus plasmassa, mutta muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus oli samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä. Moksifloksasiinin kliinisestä käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kertynyt riittävästi kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa toistuvan annon tutkimuksissa moksifloksasiini aiheutti hematologista ja hepaattista toksisuutta sekä jyrksijöillä että ei-jyrksijöillä. Apinoille ilmaantui keskushermostotoksisuutta. Näitä vaikutuksia todettiin suurten moksifloksasiiniannosten tai pitkäaikaisen altistuksen jälkeen.

Koirilla korkeat oraaliset annokset (≥ 60 mg/kg, pitoisuudet plasmassa olivat tällöin ≥ 20 mg/l) aiheuttivat muutoksia elektroretinogrammissa sekä yksittäisinä tapauksina silmän verkkokalvon atrofiaa.

Kun moksifloksasiinia annettiin bolusinjektiona (45 mg/kg) vaikutukset olivat voimakkaimmillaan, eikä toksisia vaikutuksia havaittu hitaan (yli 50 minuuttia kestäneen) moksifloksasiini-infuusion (40 mg/kg) yhteydessä.

Moksifloksasiinin intra-arteriaalinen injektio saattaa aiheuttaa tulehdusta valtimoa ympäröivissä pehmeissä kudoksissa, jonka takia intra-arteriaalista antoa on vältettävä.

Moksifloksasiini oli genotoksinen *in vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin bakteereja tai nisäkässoluja. *In vivo* -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotille tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

In vitro -kokeissa moksifloksasiini osoitti suurilla annoksilla sydämen elektrofysiologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa QT-ajan pidentymistä.

Koirilla moksifloksasiinin laskimonsisäisen annon jälkeen (30 mg/kg annettuna 15, 30 tai 60 minuutissa) QT-ajan pidentyminen riippui selvästi infuusionopeudesta, eli mitä lyhyempi infuusioaika oli, sitä selvempi oli QT-välin pidentyminen. QT-välin pidentymistä ei ilmennyt, kun annos 30 mg/kg infusoitiin 60 minuutissa.

Rotille, kaneille ja apinoille tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella moksifloksasiini kulkeutuu istukan läpi. Rotilla (p.o. ja i.v.) ja apinoilla (p.o.) tehdyt tutkimukset eivät viitanneet teratogeenisuuteen eivätkä hedelmällisyyden heikkenemiseen. Vain i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kaniin sikiöissä, mutta annos oli huomattavan matернаalisesti toksinen. Annokset, jotka ihmisellä antavat terapeuttisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmassa, aiheuttivat apinoille ja kaneille keskenmenojen määrän lisääntymistä.

Kinolonien, mukaan lukien moksifloksasiini, tiedetään aiheuttavan rustovaurioita kasvuvaiheessa olevien eläinten suurissa, painoa kantavissa nivelissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat liuokset ovat yhteensopimattomia moksifloksasiini-infuusionesteen kanssa:

Natriumkloridi 10 % ja 20 % liuokset

Natriumvetykarbonaatti 4,2 % ja 8,4 % liuokset

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja valmisteita.

6.3 Kestoaika

Polyolefiinipussi: 3 vuotta

Lasipullo: 5 vuotta

Käytettävä heti ensimmäisen avaamisen ja/tai laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyolefiinipussi, joka on varustettu polypropyleeniportilla ja suljettu alumiinifolioon. 250 ml:n pakkauskokoa on saatavana 5:n ja 12:n pussin pakkauksissa.

Väritön lasipullo (tyyppi 2) varustettuna klorobutyyli-kumikorkilla. 250 ml:n pullon pakkauskokoa on saatavana 1:n ja 5:n pullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä valmiste on kertakäyttöinen. Mahdollinen jäljelle jäävä liuos on hävitettävä.

Seuraavat infuusionesteet ovat yhteensopivia moksifloksasiini 400 mg infuusionesteen kanssa:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumkloridi 0,9 %, natriumkloridi (1 moolinen), glukoosi 5 %, glukoosi 10 %, glukoosi 40 %, ksylitoli 20 %, Ringerin liuos ja yhdistetty natriumlaktaattiliuos (Hartmannin liuos, Ringerin laktaattiliuos).

Moksifloksasiini-infuusionestettä ei saa antaa yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Älä käytä liuosta jos siinä on näkyviä hiukkasia tai jos liuos on sameaa.

Säilyttäminen viileässä saattaa aiheuttaa saostumista, joka liukenee uudelleen huoneenlämmössä. Siksi infuusionestettä ei suositeta säilytettäväksi jääkaapissa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVINEN ULKOPAKKAUS YKSITTÄISPAKKAUKSELLE JA ETIKETTI - LASIPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octegra ja muut nimet (ks. liite I) 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
moksifloksasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 250 ml:n pullo sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).
1 ml sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia hydrokloridina.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumkloridia, kloorivetyhappoa (pH:n säätämiseen), natriumhydroksidia (pH:n säätämiseen) ja injektionesteisiin käytettävää vettä.
Natriumin määrä: 34 mmol/250 ml

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 pullo, jossa 250 ml infuusionestettä
Osa sairaalapakkausta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Infusoidaan jatkuvana infuusiona 60 minuutin ajan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä heti ensimmäisen avaamisen ja/tai laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVINEN ULKOPAKKAUS SAIRAALAPAKKAUKSELLE – LASIPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octegra ja muut nimet (ks. liite I) 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
moksifloksasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 250 ml:n pullo sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).
1 ml sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia hydrokloridina.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumkloridia, kloorivetyhappoa (pH:n säätämiseen), natriumhydroksidia (pH:n säätämiseen) ja injektionesteisiin käytettävää vettä.
Natriumin määrä: 34 mmol/250 ml

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 pulloa, joissa 250 ml infuusionestettä
Sairaalapakkaus

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Infusoidaan jatkuvana infuusiona 60 minuutin ajan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä heti ensimmäisen avaamisen ja/tai laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KÄÄREPAKKAUS JA INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octegra ja muut nimet (ks. liite I) 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
moksifloksasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 250 ml:n pussi sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).
1 ml sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia hydrokloridina.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumkloridia, kloorivetyhappoa (pH:n säätämiseen), natriumhydroksidia (pH:n säätämiseen) ja injektionesteisiin käytettävää vettä.
Natriumin määrä: 34 mmol/250 ml

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 pussi, jossa 250 ml infuusionestettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Infusoidaan jatkuvana infuusiona 60 minuutin ajan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä heti ensimmäisen avaamisen ja/tai laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVINEN ULKOPAKKAUS KÄÄREPAKKAUKSELLE - INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octegra ja muut nimet (ks. liite I) 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
moksifloksasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 250 ml:n pussi sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).
1 ml sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia hydrokloridina.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumkloridia, kloorivetyhappoa (pH:n säätämiseen), natriumhydroksidia (pH:n säätämiseen) ja injektionesteisiin käytettävää vettä.
Natriumin määrä: 34 mmol/250 ml

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 pussia, joissa 250 ml infuusionestettä
12 pussia, joissa 250 ml infuusionestettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Infusoidaan jatkuvana infuusiona 60 minuutin ajan.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä heti ensimmäisen avaamisen ja/tai laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Octegra ja muut nimet (ks. liite I) 400mg/250ml infuusioneste, liuos

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Vaikuttava aine: Moksifloksasiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

[täytetään kansallisesti]

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Octegra on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Octegraa
3. Miten Octegraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Octegran säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ OCTEGRA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Octegran sisältämä vaikuttava-aine, moksifloksasiini on fluorokinoloniryhmään kuuluva antibiootti. Octegra vaikuttaa tappamalla infektioita aiheuttavia bakteereita, jos ne ovat moksifloksasiinille herkkiä bakteereita.

Octegra on tarkoitettu aikuisille seuraavien bakteeri-infektioiden hoitoon:

- sairaalan ulkopuolella saatu keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- ihon ja pehmytkudosten infektiot

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT OCTEGRAA

Ota yhteyttä lääkäriisi, jos et ole varma, kuulutko johonkin seuraavista potilasryhmistä.

Älä käytä Octegraa

- jos olet allerginen (yliherkkä) vaikuttavalle aineelle moksifloksasiinille, muille kinoloniantibiooteille tai Octegran jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6. *Muuta tietoa*)
- jos olet raskaana tai imetät
- jos olet lapsi tai kasvuiässä oleva nuori
- jos sinulla on aiemmin ollut jännesairaus tai jännevaiva kinolonihoidon yhteydessä (ks. kohta *Ole erityisen varovainen...* ja kohta 4. *Mahdolliset haittavaikutukset*)
- jos sinulla on jokin synnynnäinen tai muu tila, johon liittyy tiettyjä muutoksia EKG:ssa eli sydänsähkökäyrässä.
- jos sinulla on häiriöitä veren suolasapainossa, etenkin jos kaliumpitoisuus on pieni (hypokalemia) eikä sitä ole vielä hoidettu.
- jos sydämesi lyö hyvin hitaasti (sydämen harvalyöntisyys).
- jos sydämesi on heikko (sydämen vajaatoiminta).

- jos sinulla on todettu sydämen rytmihäiriöitä.
- jos käytät muita lääkkeitä, jotka aiheuttavat tiettyjä poikkeavia EKG-muutoksia (katso kohta *Muiden lääkelaajmisteiden samanaikainen käyttö*).
- jos sinulla on vaikea maksasairaus tai maksaentsyymiarvot (transaminaasiarvot) ovat yli viisinkertaiset normaaleihin viitearvoihin nähden.

Ole erityisen varovainen Octegran suhteen

Ennen kuin käytät Octegraa ensimmäisen kerran

- Octegra voi tilapäisesti aiheuttaa EKG-muutoksia (muutoksia sydänsähkökäyrään), mikä voi hyvin harvoin johtaa henkeä uhkaaviin sydämen rytmihäiriöihin. Jos olet nainen tai iäkkämpi, voit olla herkempi EKG-muutoksille. Jos sydänlihaksesi verenkierto on heikentynyt, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Octegra-infusionestettä, sillä tämä voi lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä.
- Jos saat parhaillaan lääkettä, joka pienentää veren kaliumpitoisuutta, puhu lääkärisi kanssa ennen Octegran ottamista, sillä tämä voi lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä.
- Jos sinulle ilmaantuu sydämentykytystä tai sydämen epäsäännöllistä rytmiä hoidon aikana, lopeta Octegra-infusionesteen ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriisi.
- Jos sinulla on epilepsia tai muu mahdollisesti kouristuksia aiheuttava sairaus, kerro tämä lääkäriille ennen Octegra-hoitoa.
- Jos sairastat myastenia gravis -sairautta, Octegran ottaminen voi pahentaa sairautesi oireita. Jos tämä mielestäsi koskee sinua, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- Jos sinulla tai suvussasi on todettu glukoosi-6-fosfaattihydrogenaasin puutos (harvinainen perinnöllinen sairaus), kerro siitä lääkärillesi, jotta hän arvoi, sopiiko Octegra-hoito sinulle.

Kun käytät Octegraa

- Sydänhäiriöiden riski saattaa kasvaa laskimoosi annettavan infuusion annosta ja nopeutta suurennettaessa.
- Octegra annetaan vain laskimoon (suoneen) eikä sitä saa antaa valtimoon.
- Harvinaisissa tapauksissa sinulle voi ilmetä vakava äkillinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio/sokki) jopa ensimmäisen annoksen yhteydessä, ja siihen voi liittyä seuraavia oireita: painon tunne rinnassa, huimauksen tunne, pahoinvointi tai pyörrytys tai huimaus seisomaan noustessa. Jos tällaista ilmenee, on Octegra-infusionesteen käyttö keskeytettävä heti.
- Octegra saattaa aiheuttaa äkillisen ja vaikean maksatulehduksen, joka voi johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4. *Mahdolliset haittavaikutukset*). Ota yhteys lääkäriisi ennen kuin jatkat lääkkeen käyttöä, jos tunnet itsesi äkillisesti huonovointiseksi tai huomaat silmän valkuaisten keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, ihon kutinaa, verenvuototaipumusta tai häiriöitä ajattelussa tai vireystilassa.
- Jos sinulle ilmaantuu ihomuutoksia tai rakkuloita ja/tai ihon hilseilyä ja/tai limakalvo-oireita (ks. kohta 4. *Mahdolliset haittavaikutukset*), ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ennen hoidon jatkamista.
- Antibiootit, mukaan lukien Octegra, saattavat aiheuttaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen. Jos sinulle ilmaantuu voimakas ja pitkäkestoinen ripuli tai havaitset verta tai limaa ulosteissasi, lopeta Octegra-hoito ja ota heti yhteys lääkäriisi. Tällaisessa tilanteessa et saa ottaa suoltesi toimintaa lamaavia tai hidastavia lääkkeitä.
- Jos olet iäkäs ja jos munuaistoimintasi on heikentynyt, huolehdi siitä, että juot riittävästi nestettä, ettei nestehukka aiheuta munuaisten toiminnan heikkenemistä entisestään.
- Octegra voi toisinaan aiheuttaa jänteiden kipua ja tulehtumista erityisesti iäkkäille tai samanaikaisesti kortisonivalmisteita käyttäville potilaille. Ensimmäisistä kipu- ja tulehdustuntemuksista alkaen tulee Octegra-lääkitys lopettaa, ja kyseinen raaja on pidettävä levossa. Ota yhteys lääkäriin välittömästi.
- Jos näkösi heikkenee tai sinulle ilmaantuu muita silmäoireita Octegra-hoidon aikana, ota heti yhteys silmälääkäriin.
- Kinoloniantibioottien tiedetään voivan aiheuttaa valoyliherkkyysreaktioita (herkkyyttä auringonvalolle ja UV-säteille). Sinun on vältettävä pitkäkestoista altistumista auringonvalolle tai voimakasta auringonvaloa sekä solariumia ja UV-säteilyn lähteitä Octegra-hoidon aikana.

- Suun kautta ja laskimoon annettavan Octegra-hoidon käytöstä peräkkäin sairaalan ulkopuolella saadun keuhkoinfektion (keuhkokuumeen) hoidossa on vähän kokemusta.
- Octegran tehoa vaikeiden palovammojen, syvien kudosisfektioiden, erittäin märkivien haavaumien (paiseiden) ja diabeetikoiden jalkojen osteomyeliitti-infektioiden (luuydintulehdus) hoitoon ei ole tutkittu.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt Octegran lisäksi muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Octegra-hoidon aikana on huomioitava seuraavat:

- Jos käytät Octegraa samanaikaisesti tiettyjen muiden sydämeen vaikuttavien lääkkeiden kanssa sydämen rytmin muuttumisen vaara on suurentunut. Octegra-hoidon aikana ei pidä siksi käyttää seuraavia lääkkeitä: rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi, amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), neuroleptit (esim. fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi), trisykliset depressiolääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, laskimoon annettava erytromysiini, pentamidiini, malarialääkkeet etenkin halofantriini), tietyt allergialääkkeet (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini) sekä muut lääkkeet (esim. sisapridi, laskimoon annettava vinkamiini, bepridiili ja difemaniili).
- Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos käytät muita lääkkeitä, jotka voivat laskea veresi kaliumpitoisuutta tai hidastaa sydämen sykettä, sillä nämä voivat myös lisätä vakavien sydämen rytmihäiriöiden riskiä Octegra-hoidon aikana.
- Jos käytät samanaikaisesti suun kautta otettavia veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariinia), lääkärisi saattaa katsoa veresi hyytymisajan seuraamisen tarpeelliseksi.

Octegran käyttö ruuan ja juoman kanssa

Ruoka tai maitotuotteet eivät vaikuta Octegra-hoidon tehoon.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Octegraa, jos olet raskaana tai imetät.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Octegra voi aiheuttaa joillekin potilaille huimausta tai pyöräytystä tai saatat pyöräyä hetkeksi. Jos sinulla ilmenee tällaista, älä aja äläkä käytä koneita.

Tärkeää tietoa Octegran sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 787 mg (noin 34 mmol) annosta kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee kertoa siitä heti lääkärille.

3. MITEN OCTEGRAA KÄYTETÄÄN

Octegran antaa sinulle aina lääkäri tai terveydenhoitohenkilöstö.

Tavanomainen annos on yksi pullo **infuusiopussi** kerran vuorokaudessa.

Octegra annetaan laskimoon. Lääkärisi on varmistettava, että infuusio annetaan tasaisella nopeudella 60 minuutin ajan.

lakkäiden potilaiden, alipainoisten potilaiden tai munuaisvaivoja sairastavien annostusta ei tarvitse muuttaa.

Hoitava lääkäri päättää Octegra-hoidon keston. Joissakin tapauksissa lääkäri saattaa aloittaa hoidon Octegra-infusionesteellä ja jatkaa sitä myöhemmin Octegra-tableteilla.

Hoidon kesto riippuu infektion tyypistä sekä siitä, miten hyvän vasteen saat hoitoon, mutta suositellut hoidon kestoajat ovat:

- Sairaalan ulkopuolella saatu keuhkoinfektio (keuhkokuume): 7 - 14 vuorokautta.
Useimpien keuhkokuumeepotilaiden hoidoksi vaihdetaan suun kautta otettavat Octegra-tabletit 4 vuorokauden kuluessa.

- Ihon ja pehmytkudoksen infektiot: 7 - 21 vuorokautta.
Vaikeita ihon ja ihonalaiskudosten infektiota sairastaville laskimoon annettavan hoidon keskimääräinen kesto oli noin 6 vuorokautta ja hoidon keskimääräinen kokonaiskesto (infuusio ja tabletit) oli 13 vuorokautta.

On tärkeää, että jatkat hoitoa sen loppuun saakka, vaikka olosi tuntuisikin paremmalta muutaman päivän jälkeen. Jos lopetat tämän lääkityksen liian aikaisin, infektio ei ehkä ole parantunut täysin, infektio voi uusiutua tai voitisi voi huonontua ja saatat myös kehittää antibiootille vastustuskykyisen bakteerin.

Suositteluja annoksia ja hoitoaikoja ei saa ylittää (ks. kohta 2. *Ennen kuin käytät Octegraa...*, *Ole erityisen varovainen...*).

Jos saat enemmän Octegraa kuin Sinun pitäisi

Jos epäilet saaneesi liian suuren annoksen Octegraa, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos et ole saanut Octegraa

Jos epäilet, että sinulta on jäänyt Octegra-annos saamatta, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos lopetat Octegran käytön

Jos tämän lääkkeen käyttö lopetetaan liian aikaisin, infektio ei ehkä ole parantunut täysin. Kysy neuvoa lääkäriltäsi, jos haluat lopettaa hoidon Octegra-infuusionesteellä tai Octegra-tableteilla ennen lääkekuurin päättymistä.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Octegrakin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu Octegra-hoidon aikana. Mahdollisten haittavaikutusten yleisyys ilmoitetaan seuraavasti:

Hyvin yleiset:	useammalla kuin 1:llä käyttäjällä 10:stä
Yleiset:	1 - 10:llä käyttäjällä 100:sta
Melko harvinaiset:	1 - 10:llä käyttäjällä 1 000:sta
Harvinaiset:	1 - 10:llä käyttäjällä 10 000:sta
Hyvin harvinaiset:	harvemmin kuin 1:llä käyttäjällä 10 000:sta
Tuntemattomat:	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Infektiot

Yleiset: Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttama tulehdus, esim. *Candidan* aiheuttama suun tai emättimen hiivatulehdus

Veri ja imunestejärjestelmä

Melko harvinaiset: Veren punasolujen väheneminen, veren valkosolujen väheneminen, veren tiettyjen valkosolujen (neutrofiilien) väheneminen, veren hyytymisen kannalta tärkeiden verisolujen väheneminen tai lisääntyminen, veren tiettyjen valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen, veren hyytymisen heikentyminen

Hyvin harvinaiset: Veren hyytymisen lisääntyminen

Allergiset reaktiot

Melko harvinaiset:	Allergiset reaktiot
Harvinaiset:	Vakava, äkillinen, yleistynyt allerginen reaktio, mukaan lukien erittäin harvoin henkeä uhkaava sokki (esim. hengitysvaikeudet, verenpaineen lasku, kiihtynyt sydämen syke), turvotus (mahdollisesti henkeä uhkaava hengitysteiden turvotus mukaan lukien)

Muutokset laboratoriokokeiden tuloksissa

Melko harvinaiset:	Veren lipidien (rasvojen) lisääntyminen
Harvinaiset:	Verensokerin lisääntyminen, veren virtsahapon lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus, levottomuus/kiihtyneisyys
Harvinaiset:	Tunteiden epävakaus, masentuneisuus (joka johtaa erittäin harvinaisissa tapauksissa itsensä vahingoittamiseen), aistiharhat
Hyvin harvinaiset:	Tunne itsensä ulkopuolella olemisesta (vierauden tunne), mielenhäiriö (joka voi johtaa itsensä vahingoittamiseen)

Hermosto

Yleiset:	Päänsärky, huimaus
Melko harvinaiset:	Kihelmöinnin tunne (pistely) ja/tai puutuneisuus, makuaistin muutokset (erittäin harvinaisissa tapauksissa makuaistin menetys), sekavuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen, unihäiriöt (pääasiassa unettomuus), vapina, huimauksen tunne (kierto- tai asentohuimaus), unisuus
Harvinaiset:	Ihon tunnon heikkeneminen, hajuaistin muutokset (hajuaistin menetys mukaan lukien), poikkeavat unet, tasapainohäiriöt ja koordinaatiokyvyn heikkeneminen (huimauksen vuoksi), kouristukset, keskittymiskyvyn heikkeneminen, puhekyvyn heikkeneminen, osittainen tai täydellinen muistinmenetys
Hyvin harvinaiset:	Ihon tuntoherkkyyden lisääntyminen

Silmät

Melko harvinaiset:	Näköhäiriöt, kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen mukaan lukien
--------------------	--

Korvat

Harvinaiset:	Korvien soiminen
--------------	------------------

Sydän ja verisuonisto

Yleiset:	Huomattavat muutokset sydämen sähköimpulssien johtumisessa (EKG) potilailla, joiden veren kaliumpitoisuus on alentunut
Melko harvinaiset:	Huomattavat muutokset sydämen sähköimpulssien johtumisessa (EKG), sydämentykytys, epäsäännölliset ja nopeat sydämenlyönnit, vakava sydämen rytmin poikkeavuus, angina pectoris, niskan ja kaulan punoitus
Harvinaiset:	Poikkeavan nopea sydämen syke, pyörtyminen, korkea verenpaine, matala verenpaine
Hyvin harvinaiset:	Määrittelemätön poikkeava sydämen rytmi, epäsäännöllinen sydämen rytmi (torsade de pointes), sydämen sykkeen lakkaaminen (ks. kohta 2. <i>Ennen kuin käytät Octegraa...</i>)

Hengityselimet

Melko harvinaiset:	Hengitysvaikeudet, mukaan lukien astmaattiset oireet
--------------------	--

Ruoansulatuskanava

Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, maha- ja vatsakipu, ripuli
Melko harvinaiset:	Ruokahaluttomuus, ilmavaivat ja ummetus, vatsavaivat (ruoansulatusvaivat/närästys), mahalaukun tulehdus, tietyn ruoansulatusentsyymin (amylaasin) lisääntyminen veressä

Harvinaiset: Nielemisvaikeudet, suun tulehdus, vaikea ripuli, jossa verta ja/tai limaa (antibioottien aiheuttama koliitti mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti), joka voi erittäin harvoin kehittyä henkeä uhkaaviksi komplikaatioiksi

Maksa

Yleiset: Tiettyjen maksaentsyymien (transaminaasien) lisääntyminen veressä
Melko harvinaiset: Maksan toiminnan heikkeneminen (mukaan lukien tietyn maksaentsyymien [LDH] lisääntyminen veressä), bilirubiinin lisääntyminen veressä, tietyn maksaentsyymien (gammaglutamyyli transferaasin ja/tai alkalisen fosfataasin) lisääntyminen veressä
Harvinaiset: Keltaisuus (silmänvalkuaisten tai ihon keltaisuus), maksatulehdus
Hyvin harvinaiset: Vaikeaoireinen maksatulehdus, joka saattaa johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset)

Iho

Melko harvinaiset: Kutina, ihottuma, nokkosihottuma, ihon kuivuminen
Hyvin harvinaiset: Ihon ja limakalvojen muutokset (suun/nenän tai siittimen/emättimen kivuliaat rakkulat), mahdollisesti henkeä uhkaava (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuki- ja liikuntaelimistö

Melko harvinaiset: Nivelkipu, lihaskipu
Harvinaiset: Jänteiden kipu ja turvotus (jännetulehdus), lihaskrampit, lihasnykäykset
Hyvin harvinaiset: Jänteen repeytyminen, niveltulehdus, lihasjäykkyys, myasthenia gravis –sairauden oireiden paheneminen

Munuaiset

Melko harvinaiset: Nestehukka
Harvinaiset: Munuaisten vajaatoiminta (munuaisten tiettyjen laboratoriotestien, kuten urean ja kreatiniinin, arvojen suureneminen mukaan lukien), munuaisten toimintahäiriö

Yleiset haittavaikutukset

Melko harvinaiset: Huonovointisuus (pääasiallisesti heikkous ja väsymys), kipu ja särky, kuten selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu, hikoilu
Harvinaiset: Turvotus (käsien, jalkojen, nilkkojen, huulten, suun, kurkun)

Antopaikan reaktiot

Yleiset: Antokohdan kipu tai tulehdus
Melko harvinaiset: Laskimotulehdus

Seuraavia oireita on havaittu useammin laskimoon annettavaa hoitoa saaneilla:

Yleiset: Tietyn maksaentsyymien (gammaglutamyyli transferaasin) lisääntyminen veressä
Melko harvinaiset: Poikkeavan nopea sydämen syketiheys, matala verenpaine, turvotus (käsien, jalkojen, nilkkojen, huulten, suun, kurkun), voimakas ripuli, jossa verta ja/tai limaa (antibiootin aiheuttama koliitti), joka voi erittäin harvoissa tapauksissa kehittyä henkeä uhkaaviksi komplikaatioiksi, kouristukset, aistiharhat, munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien munuaisten tiettyjen laboratoriotestien, kuten urean ja kreatiniinin, arvojen suureneminen), munuaisten toimintahäiriö

Hyvin harvinaisina tapauksina on lisäksi ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia muiden kinoloniantibioottien käytön yhteydessä, joten niitä voi esiintyä myös Octegra-hoidon aikana: näön tilapäistä menetystä, veren natriumpitoisuuden suurenemista, veren kalsiumpitoisuuden suurenemista, veren punasolujen lisääntynyttä hajoamista, lihasreaktioita ja lihassoluvaurioita, lisääntynyttä herkkyyttä auringonvalolle ja UV-valolle.

Jos havaitset haittavaikutuksia, erityisesti jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin saadaksesi neuvoja ennen seuraavan annoksen ottamista.

5. OCTEGRAAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Octegraa pullon infuusiopussin etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Käytettävä heti pakkauksen ensimmäisen avaamisen ja/tai laimentamisen jälkeen.

Tämä valmiste on vain kertakäyttöön. Mahdollisesti käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä. Kylmässä säilytettynä saattaa ilmetä sakkautumista, joka liukenee uudelleen huoneenlämmössä. Ei saa käyttää, jos liuoksessa on silmämääräisesti havaittavissa hiukkasia tai jos liuos on sameaa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Octegra sisältää

- Vaikuttava aine on moksifloksasiini. Yksi pullo infuusiopussin sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina). 1 ml sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat natriumkloridi, kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen), natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Octegra on kirkas, keltainen infuusioliuos.

Octegra on pakattu ulkopakkaukseen, joka sisältää klorobutyyli-kumitulpalla varustetun 250 ml:n lasipullon. Lasipullo on 1 tai 5 pullon pakkauksessa.

Octegra on pakattu ulkopakkaukseen, joka sisältää polypropeeni-injektioportilla varustetun 250 ml:n polyolefiinipussin, joka on suljettu alumiinifoliokääreeseen. Infuusiopusseja on saatavana 5 ja 12 infuusiopussin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Itävalta:	Octegra
Belgia:	Proflox
Ranska:	Octegra
Saksa:	Octegra

Kreikka:	Octegra
Luxemburg:	Proflox
Alankomaat:	Octegra
Portugali:	Proflox

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[täytetään kansallisesti]

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Octegra voidaan antaa T-letkun kautta seuraavien liuosten kanssa:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumkloridi 0,9 %, natriumkloridi (1 moolinen), glukoosi 5 %, glukoosi 10 %, glukoosi 40 %, ksylitoli 20 %, Ringerin liuos ja yhdistetty natriumlaktaattiliuos (Hartmannin liuos, Ringerin laktaattiliuos). Octegraa ei saa antaa yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Seuraavia liuoksia ei saa antaa samaan aikaan kuin Octegraa:

Natriumkloridi 10 % ja 20 % liuokset,
natriumvetykarbonaatti 4,2 % ja 8,4 % liuokset.