

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA(K), GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS(OK), ALKALMAZÁSI MÓD(OK), KÉRELMEZŐ(K), FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I) A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Forgalombahozatali</u> <u>engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Fantázianév)Név</u>	<u>Hatás-</u> <u>erősség</u>	<u>Gyógyszer-</u> <u>forma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>	<u>Tartalom</u> <u>(koncentráció)</u>
Ausztria	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Ausztria		Avelox 400mg - Infúziós oldat	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Belgium	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgium		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Ciprus		Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Görögország	Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Csehország		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország	Avelox 400 mg / 250 ml Infúziós oldat	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Dánia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Észtország	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Finnország	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Franciaország		Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex Franciaország	Izilox 400 mg / 250 ml, Infúziós oldat	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml

Németország	Bayer Vital GmbH Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország		Avalox 400 mg / 250 ml Infúziós oldat	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Görögország	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Görögország		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Magyarország	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Magyarország		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Írország	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road, Dublin 18 Írország		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Olaszország		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország	Avalox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Lettország	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Litvánia	Bayer HealthCare AGKaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Luxemburg	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgium		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml

Málta	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország		Avalox 400mg/250ml Solution for Infusion	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Hollandia	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Hollandia		Avelox 400 mg/250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Lengyelország		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország	Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Portugália		BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugália	Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Szlovákia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország		Avelox 400mg/250ml infúzný roztok	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Szlovénia	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Szlovénia		Avelox 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Spanyolország		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország	Muzolil	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
Svédország	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Németország		Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml

Egyesült Királyság		Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Egyesült Királyság	Avelox	400 mg	Infúziós oldat	Intravénásan	400 mg / 250 ml
-----------------------	--	--	--------	--------	----------------	--------------	-----------------

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, ÉS A
POZITÍV VÉLEMÉNY, VALAMINT AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG,
ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKOLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

AZ AVALOX ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

A moxifloxacin hidroklorid a fluorokinolonok osztályába tartozó, szintetikus, antibakteriális szer. A közösségben szerzett tüdőgyulladás (CAP) kezelésével kapcsolatban először 2002-ben nyújtották be az intravénás moxifloxacinra vonatkozó kérelmet, 550 moxifloxacinnal kezelt beteg, két kontrollált klinikai vizsgálatából származó adataival, amelyet később öt másik CAP vizsgálat, további 942 vizsgálati alanyának adataival egészítettek ki. A szövődmenyes bőr- és lágyrészfertőzések (cSSSI) vonatkozó klinikai fejlesztési terv két kontrollált vizsgálatból állt, amelyek egyben a jóváhagyás alapját is képezték. A CAP kezelésére alkalmazott intravénás moxifloxacint egy kölcsönös elismerési eljárás két egymást követő lépésében hagyták jóvá 2002-ben és 2004-ben. A cSSSI kezelésére alkalmazott intravénás moxifloxacint 2005-ben hagyták jóvá az összes olyan országban, ahol a CAP kezelésére már jóváhagyták az intravénás készítményt. A CMD(h) beterjesztés 60. napjáig nem sikerült megegyezésre jutni, ezért az eljárást a CHMP elé utalták. A fő aggályt az jelentette, hogy a használat feltételeinek további korlátozását tartották szükségesnek. Úgy vélték, hogy ugyanazon korlátozásoknak kell érvényesülniük mind a CAP, mind a cSSTI javallataira, amelyeket a CHMP már elfogadott a CAP moxifloxacinnal, szájon keresztül történő kezelésével kapcsolatban. Az intravénás moxifloxacin-kezelést majdnem mindig szájon át adott kezelés követi, így a szájon át adagolt moxifloxacinnal kapcsolatos, ilyen jellegű korlátozásokat az intravénás termék alkalmazási előírásában is szerepeltetni kell. A CHMP kérdéslístát fogadott el, amelyre a kérelmezőnek válaszolnia kellett.

A szövődmenyes bőr- és lágyrészfertőzések (cSSSI) kezelése

A kérelmező megvitatta az egymást követő intravénás, illetve szájon át adagolt moxifloxacin hatásosságát és biztonságosságát a cSSSI kezelésével kapcsolatban, és arra a következtetésre jutott, hogy a moxifloxacin bizonyítottan nem kevésbé hatékony, továbbá a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni biztonságossági adatok szerint nincs bizonyíték arra, hogy az összehasonlító antibiotikumot kapó betegekhez képest a moxifloxacinnal kezelt betegek nagyobb morbiditás kockázatának lennének kitéve, amelybe beletartoznak a szívvel és májjal kapcsolatos betegségek is. A CHMP tudomásul vette a kérelmező választát, azonban megítélése alapján az adatok szerint a moxifloxacin lehet, hogy nem olyan jó kezelés, mint az összehasonlító terápia. Továbbá, az elsődleges elemzések során alkalmazott alacsonyabb, 95%-os KI meghaladta, vagy közel esett a -10%-hoz, amely tovább erősíti azt a véleményt, hogy az intravénás vagy szájon át adagolt moxifloxacin nem optimális a cSSSI átfogó kezelésére. A kórokozónkénti kimenetelek nem tártak fel semmilyen potenciálisan riasztó különbséget a kezelések között. Ugyanakkor azt sugallták, hogy a moxifloxacin lehet, hogy nem olyan hatásos az anaerob kórokozók ellen, ami összefügghet a szer anaerob fajok ellen mutatott, bizonytalan, in vitro körülmények között tapasztalható aktivitásával. A leglényegesebb az, hogy a staphylococcusok által okozott fertőzésekben, az egyes kezelési csoportokban tapasztalható válaszarányok összehasonlíthatók voltak, csakúgy, mint az A-csoportú streptococcusok által okozott, relatíve kisszámú fertőzésekben adott válasz esetén. Összességében a CHMP úgy vélte, hogy az intravénás vagy szájon át adagolt moxifloxacin hatásossága nem túlságosan meggyőző, és ezt a tényt a szer lentebb tárgyalt biztonságossági profiljával szemben kell mérlegelni. A CHMP úgy gondolja, hogy a cSSSI kezelésére alkalmazott, intravénás vagy szájon át adagolt moxifloxacin haszon/kockázat aránya csak a javallati kör korlátozásával nevezhető kedvezőnek.

A kérelmező bemutatatta két vizsgálat eredményeit, és arra a következtetésre jutott, hogy a moxifloxacinra adott bakteriológiai válasz alátámasztotta a szerre adott klinikai választ, továbbá arra, hogy a moxifloxacin bakteriológiai eradikációs rátája megfelelően következetesnek mutatkozott a két vizsgálat összehasonlításában. A CHMP azonban fenntartotta az álláspontját, miszerint a klinikai és mikrobiológiai válaszok arra a következtetésre mutatnak, hogy az intravénásan vagy szájon át adagolt moxifloxacin nem tartozik a cSSSI optimális kezelései közé.

A kérelmező tárgyalta az egymás után (szekvenciálisan) alkalmazott intravénásan és szájon át adagolt moxifloxacin, átfogó és specifikusan a cSSSI kezelésére vonatkozó biztonságossági áttekintését, és elemezte a szekvenciálisan, intravénásan és szájon át történő adagolással végzett klinikai

vizsgálatokból (átfogó és cSSSI-re vonatkozó) származó, a májjal kapcsolatos események előfordulásával kapcsolatos adatokat, és azt állította, hogy nem volt tapasztalható különbség a májjal kapcsolatos mellékhatások és az egyéb gyógyszer eredetű mellékhatások átfogó előfordulásának tekintetében, a moxifloxacin és az összehasonlító készítmények között. A kizárólag intravénás vagy szekvenciális intravénás és orális kezeléssel kapcsolatos súlyos, „feltehetően gyógyszer okozta májbetegségek” előfordulására vonatkozó, gyógyszer-mellékhatásokról szóló spontán jelentések kumulatív áttekintése azt sugallta, hogy a súlyos, moxifloxacin által okozott májjal kapcsolatos események nagyon ritkák, nem jelezhetők előre és idioszinkráziás jellegűek, ezért az intravénás moxifloxacinnal kapcsolatos haszon/kockázat arány nem változott. Benyújtották a szekvenciálisan, intravénásan és szájon át történő adagolással kapcsolatos klinikai vizsgálatok (átfogó és cSSSI) kardiológiai biztonságosságra vonatkozó elemzését, továbbá a kezelés kapcsán felmerülő mellékhatások előfordulását, amelyek szívritmuszavarként relevánsnak minősültek. A kérelmező ezután tárgyalta azon spontán gyógyszer-mellékhatásról szóló jelentések kumulatív áttekintését, amelyek a „QT/QT_c-megnyúlással” és a „Torsade de Pointes típusú (polimorf kamrai) szívritmuszavarral” kapcsolatban érkeztek, kizárólag az intravénás vagy a szekvenciális, intravénásan és szájon át történő adagolással végzett kezeléssel összefüggésben. A kérelmező arra a megállapításra jutott, hogy nincs különbség a moxifloxacin és az összehasonlító készítmény között, a lehetségesen gyógyszer által okozott májbetegségekre vonatkozó jelentésekben szereplő, összesített számok és előfordulási gyakoriságok tekintetében. A kardiológiai mellékhatások és más mellékhatások előfordulása hasonló volt. Továbbá, a forgalomba hozatal utáni megfigyelésen alapuló vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni spontán mellékhatások utókövetése során nem találtak olyan bizonyítékot, amelynek értelmében az intravénás és a szájon át adagolt moxifloxacinkezeléssel kapcsolatban nagyobb lenne a májjal kapcsolatos vagy kardiológiai mellékhatások kialakulásának kockázata a hagyományos kezeléshez képest. A kérelmező elfogadta a cSSSI-vel kapcsolatos korlátozást, melynek értelmében ebben a javallati körben a gyógyszer csak második vonalbeli kezelésként javasolt, továbbá az MRSA-val kapcsolatos, 4.4. pontban feltüntetendő figyelmeztetést is tudomásul vette. Az alábbi megfogalmazást fogadták el.

„Szövődményes bőr- és lágyrészfertőzés abban az esetben, ha az ezen fertőzés kezdeti kezeléseként általában javasolt antibakteriális szerekkel végzett terápia nem megfelelő (lásd a 4.4. pontot)”

Közösségben szerzett tüdőgyulladás (CAP) kezelése

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a CAP kezelésére alkalmazott intravénás moxifloxacin javallatát úgy kell módosítani, hogy az megegyezzen a cSSSI javallatával. A CHMP arra kérte a kérelmezőt, hogy részletesebben tárgyalja ezt a kérdést. A kérelmező részletekbe menően tárgyalta a kezdetben intravénás terápiát igénylő CAP moxifloxacinnal történő kezelését, amelyre vonatkozóan az alábbi klinikai vizsgálatokból nyújtott be adatokat: az intravénás/orális moxifloxacin hatásosságára vonatkozó vizsgálat, a májjal kapcsolatos biztonságosság klinikai vizsgálatai szekvenciális intravénás/orális moxifloxacinterápia esetén, valamint a kardiológiai biztonságossággal kapcsolatos vizsgálatok intravénás/orális moxifloxacinterápia esetén. A kérelmező arra a megállapításra jutott, hogy a moxifloxacin fokozott aktivitással bír a penicillinekre/makrolidokra érzékeny és rezisztens *S. pneumoniae* törzsekkel szemben, továbbá aktív az atípusos tüdőgyulladás kórokozóival szemben is, valamint következetesen hatásosnak mutatkozott a kórházban kezelt, kezdetben intravénás terápiát igénylő betegek esetében is. A kérelmező továbbá azt állította, hogy egyre több bizonyíték van arra nézve, hogy a moxifloxacin rendelkezik a legjobb farmakokinetikai/farmakodinámiás profillal azzal kapcsolatban, hogy kivédje a rezisztens törzsek szelekcióját az Európában jelenleg forgalomban lévő légúti fluorokinolonok vonatkozásában. Összesen 6, a CAP intravénás/orális kezelésével kapcsolatos vizsgálatot nyújtottak be, de a vizsgálatok adatainak összesítését helytelennek ítélték meg, továbbá az adatok összességében azt sugallták, hogy a moxifloxacin lehet, hogy nem annyira jó, mint egy, a vizsgálatok során is alkalmazott, nagyon jó összehasonlító készítmény. Bár nem voltak nyilvánvaló okai annak, hogy elutasítsák a CAP-pal kapcsolatos javallatot, a CHMP úgy ítélte meg, hogy ezen korántsem meggyőző adatokat kell mérlegelni a biztonságossági aggályokkal szemben. A CHMP úgy vélte, hogy a moxifloxacin alkalmazásával kapcsolatos biztonságossági adatok összességét együtt kell figyelembe venni az átfogó haszon/kockázat értékelésénél. Éppen ezért a szájon át történő alkalmazás esetében leírt biztonságossági profil az intravénás beadásra is vonatkozik, továbbá a várakozások szerint a farmakokinetikából, valamint a betegek és a fertőzés jellegéből fakadó különbségek, amelyek azok esetében lépnek fel, akiknél szükséges a kezdeti intravénás terápia, valószínűleg fokozza a

szisztémás beadással összefüggő kockázatokat is. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a moxifloxacin QT_c-re gyakorolt hatása összefüggést igazol a szer plazmakoncentrációja és a QT_c között. Az első két CAP vizsgálat során gyűjtött adatok azt mutatták, hogy azon betegekben nagyobb valószínűséggel növekedett meg számottevően a QT_c, akik intravénás moxifloxacinkezelésben részesültek. A kiugró QT_c-értékek elemzése azon CAP vizsgálatok esetében, amelyek EKG adatokkal is rendelkeztek, azt bizonyította, hogy következetesen fokozott kockázat áll fenn a moxifloxacin esetében. Az idősebb betegekkel végzett vizsgálatok során is azt az eredményt kapták, hogy a lehetséges egyidejű betegségek nem változtatják meg azt a tényt, mely szerint az intravénás beadás önmagában fokozott kockázatot jelent az összehasonlító készítményekhez képest. A CHMP tudomásul veszi azt, hogy ha egy készítmény megnyújtja a QT_c-t, az nem feltétlenül jár a kardiológiai mellékhatások, beleértve a szívritmuszavarok fokozott kockázatával. Ugyanakkor a kérelmező által benyújtott, mellékhatásokkal és kardiológiai biztonságossággal kapcsolatos adatok fényében különbségek voltak a két kezelési csoport között az olyan klinikai mellékhatások előfordulásában, amelyek a QT_c megnyúlásából származhattak, mivel magasabb volt a kamrai tachycardia és a szívmegállás előfordulása a moxifloxacinnal kezelt csoportban. Továbbá a forgalomba hozatal után gyűjtött adatok jelentős és súlyos, a QT_c megnyúlásával összefüggésbe hozható mellékhatások előfordulását mutatták. A forgalomba hozatal utáni időszakból származó adatok azt mutatták, hogy a betegek az alkalmazási előírásban szereplő ellenjavallatok és figyelmeztetések ellenére kaptak moxifloxacint, ezért ezen óvintézkedések hangsúlyozása az alkalmazási előírásban nem valószínű, hogy a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos magatartás jelentős változását eredményezné. A tény, mely szerint a moxifloxacin jelentős mértékben metabolizálódik a szervezetben, a szer potenciális májkárosító hatásával kapcsolatos aggályokat vetett fel. A spontán jelentések magasabb arányt jeleztek az intravénás/szekvenciális kezelés esetében az orális kezeléshez képest. A kérelmező azon állítása pedig részben elfogadható, mely szerint ez az eredmény az intravénásan/orálisan kezelt betegpopuláció orálisan kezelt betegekhez képesti nagyobb háttérmorbiditására vezethető vissza. Ugyanakkor az ilyen adatok az intravénás készítmény májkárosító hatásával kapcsolatos valós kockázatfokozódást jelezhetnek. Az intravénás/orális moxifloxacinnal összefüggésbe hozható, májjal kapcsolatos mellékhatások kockázatára vonatkozóan, a nagyobb háttérmorbiditás/klinikai monitorozás részben magyarázhatja az előfordulások nagyobb számát, de továbbra is valószínű az, hogy ez az intravénás készítmény nagyobb biológiai hasznosulásával áll összefüggésben. Az adatok azt jelzik, hogy a moxifloxacin a májkárosodás legalább kétszeres kockázatát hordozza magában az összehasonlító készítményekhez képest, és a CHMP úgy ítéli meg, hogy ezen kockázatbecslések következetessége meggyőzően jelzi a májkárosodás fokozott kockázatát, ezért a szervezet az ajánlott javallati körökben csak a készítmény nem első vonalbeli szerként történő alkalmazását támogatja. Összefoglalva, a CAP és a cSSI kezelésére alkalmazott intravénás/orális moxifloxacininterápiára vonatkozó biztonságossági adatokat elégségesnek, de nem mindent kétséget kizárónak ítélték, amelyek továbbá azt sugallták, hogy az intravénás/orális moxifloxacin nem tartozik a fenti javallatok optimális kezelése közé. A CHMP nem ért egyet azzal az állítással miszerint a haszon/kockázat arány különbözik azon betegek esetében, akiknél szükséges a kezdeti intravénás kezelés, mivel vitatható, hogy ezen betegek tényleg magasabb kockázattal rendelkeznek-e a mellékhatások előfordulása szempontjából. A kérelmező az irodalom szisztematikus áttekintése útján bemutatta a vonatkozó baktériumfajok moxifloxacinnal szembeni érzékenységével kapcsolatos monitorozás összefoglalását. Az adatok nem mutatták a moxifloxacinnal szembeni érzékenység csökkenését, és a kérelmező arra a megállapításra jutott, hogy a vonatkozó fajok érzékenységét megfelelően tükrözi az alkalmazási előírás 5.1. pontja, amely nem jelez jelentős tendenciákat vagy változásokat. A kérelmező továbbá vitatta az európai felügyeleti stratégia megvalósíthatóságát és azt javasolta, hogy éves felügyeleti tervet dolgozzanak ki, amelynek értelmében összegyűjtik az európai országokból származó, moxifloxacinra vonatkozó MIC-adatokat. A CHMP úgy ítélte meg, hogy az irodalmi áttekintés nem volt sem érvényes, sem hasznos. Bármilyen prospektív, megfigyelésen alapuló vizsgálatot nagyon alaposan olyanra kell megtervezni, hogy az évről évre összegyűjtött adatokat bizonyos fokú biztonsággal össze lehessen hasonlítani, a kérelmező javaslata pedig nem felelt meg ennek a követelménynek. Amennyiben ilyen adatokra lenne szükség, a kérelmezőnek együtt kell működnie a már létező projektekkel, amelyeket megfelelően alakítottak ki megbízható adatok prospektív módon történő gyűjtésére.

A kérelmező tárgyalta számos olyan tényezőt, amely befolyásolja a QT-szakaszt, és azt állította, hogy bár a QT_c-szakasz megnyúlását gyakran alkalmazzák az olyan kamrai szívritmuszavarok előfordulásával kapcsolatos kockázatok jelzőjeként, mint például a Torsade de Pointes (TdP), nincs

egyetértés a tekintetben, hogy milyen mértékű QT-megnyúlás tekinthető klinikailag szignifikánsnak. A moxifloxacin koncentráció és a QT_c-szakasz változása közötti kapcsolatot CAP és cSSSI vizsgálatok során derítették fel, és a III. fázisú vizsgálatok hasonló eredményeket sugalltak a moxifloxacinnal és az összehasonlító készítményekre vonatkozóan is. A III-IV. fázisú klinikai vizsgálatok során a kardiológiai mellékhatások aránya, a gyógyszerrel kapcsolatos kardiológiai mellékhatások és a súlyos kardiológiai mellékhatások hasonló arányban fordultak elő a moxifloxacinnal és az összehasonlító készítménnyel kezelt csoportban is. Ez vonatkozott az intravénás/orális kezelés és a kezdeti intravénás kezelés átfogó előfordulási arányaira is. Az intravénás moxifloxacint nem lehetett összefüggésbe hozni az olyan típusú mellékhatások megnövekedett előfordulásával, amelyeket QT_c-vel kapcsolatos szívritmuszavarként lehetett volna értékelni. A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a moxifloxacin esetében tapasztalt QT_c-megnyúlás a többi szerhez viszonyítva nem járt a klinikai kardiológiai események kialakulásának - beleértve a szívritmuszavarokat is – megnövekedett kockázatával. A kérelmező javasolta egy, a QT_c-szakaszra vonatkozó rész elhelyezését a 4.4. pontban, valamint az alábbi szövegdobozba foglalt figyelmeztetés feltüntetését a 4.4. pont elején.

Kimutatták, hogy egyes betegek esetében a moxifloxacin megnyújtja az elektrokardiogramon található QT_c-szakaszt. A QT-megnyúlás mértéke fokozódhat a plazmakoncentráció gyors, intravénás infúzió következtében fellépő növekedésével. Ezért az infúzió időtartama nem lehet rövidebb, mint az ajánlott 60 perc, továbbá a 400 mg/nap intravénás adagot nem szabad túllépni. Lásd a 4.3, 4.4. és 4.5. pontokat.

A kérelmező úgy véli, hogy a javasolt alkalmazási előírás immár megfelelő figyelmeztetést tartalmaz a kockázattal rendelkező betegcsoportokkal és az intravénás moxifloxacin beadása előtt mérlegelendő elővigyázatossági intézkedésekkel kapcsolatban. Az alkalmazási előírás 5.2. pontja tekintetében a kérelmező egyetértett az aerob baktériumokra vonatkozó CLSI korongdiffúzióval és a MIC határértékkel kapcsolatos kritériumok törlesztésével, de megtartotta az alkalmazási előírás anaerobokra vonatkozó CLSI ajánlásait, mivel nincsenek EUCAST által meghatározott MIC határértékek, így az orvosok számára a CLSI szabvány az egyetlen elérhető referencia. A CHMP nem értett egyet a kérelmező következtetésével, bár a szövegdobozba foglalt figyelmeztetést megfelelőnek ítélte. A 4.4. ponthoz javasolt szöveget a jobb érthetőség kedvéért lerövidítette.

Mivel számos probléma tisztázatlan maradt, a CHMP kérdéslistát fogadott el, amelyre a kérelmezőnek válaszolnia kellett. A kérelmező további indoklást nyújtott be a CAP javallatának alátámasztására.

A CAP kezelésével kapcsolatos hatásosság

A kérelmező úgy vélte, hogy az intravénás moxifloxacin az 1100 moxifloxacinnal kezelt beteg részvételével zajlott, *hat* kontrollált vizsgálat során nem bizonyult kevésbé hatásosnak vagy pedig jobbnak bizonyult. A moxifloxacin hatásosnak bizonyult a *S. pneumoniae*-vel és az atípusos tüdőgyulladás más kórokozóival szemben, továbbá a kérelmező tárgyalta a CAPNETZ kompetenciahálózata által gyűjtött adatokat is. Végül, a kérelmező azt állította, hogy a moxifloxacin jobb hatékonysága és farmakokinetikája következtében elkerülhető a *S. pneumoniae* kinolonrezisztens izolátumainak szelekciója. A CHMP megjegyezte, hogy míg a kisebb hatásossággal kapcsolatos, előre meghatározott határértékeknek megfelelt a szer, az adatok azt jelzik, hogy az intravénás moxifloxacin nem volt annyira jó, mint a forgalomban lévő legjobb készítmények. Továbbá az elvégzett összehasonlítás nem tekinthető meggyőzőnek és az adatok összesítése helytelen, mivel az összehasonlító készítmények és a kezelt betegpopulációk nagy mértékű változatosságot mutattak. Az atípusos tüdőgyulladással összefüggésbe hozható kórokozók tekintetében az adatokat igen nagy elővigyázatossággal kell értékelni. A pneumococcusok közötti rezisztencia előfordulása nagy ingadozást mutat az EU-ban és ez tükröződik is a különböző kezelési iránymutatásokban, amelyekben szerepel a nagy dózisú béta-laktám típusú szerek, illetve a kombinációs kezelés vagy a fluorokinolonok alkalmazásának szükségessége bizonyos területeken. Nincsen klinikai adat annak bizonyítására, hogy a moxifloxacin aktív azon pneumococcusok ellen, amelyek szerzett rezisztencia révén nem érzékenyek más fluorokinolonokkal szemben. A CAPNETZ adatok és a metaanalízisből származó adatok sem támasztották alá azt a következtetést, miszerint a moxifloxacin jobb az alternatív szerekénél. A farmakokinetikai/farmakodinámiás előrejelzések arra vonatkozóan, hogy a levofloxacin és a moxifloxacin milyen valószínűséggel szelektál rezisztens törzseket tudományosan elfogadható, de klinikailag nem teljesen igazolt. A leírt tendenciák megállapításához több éves megfigyelés szükséges,

mielőtt egyértelmű összefüggést lehetne meghatározni a fluorokinolonok használata és a rezisztenciamintázat között, beleértve a mutációs mintázatot is. Az ajánlott korlátozott javallat nem zárja ki eleve a moxifloxacin alkalmazását a CAP kezdeti kezelésével kapcsolatban, ha az összhangban van a helyi/regionális/nemzeti irányelvekkel. Összefoglalva, a CHMP elfogadja, hogy a moxifloxacin javasolható a CAP kezelésére, ugyanakkor emlékeztet arra a tényre, hogy a biztonságossággal és a haszon/kockázat aránnyal kapcsolatos aggályok miatt történt a betérjesztés, ezért azt a következtetést, mely szerint a moxifloxacin elfogadható hatásossággal rendelkezik, megfelelő kontextusba kell helyezni.

A CAP kezelésével kapcsolatos biztonságosság

A kérelmező megismételte, hogy a megfigyelt QT_c-változások nem jártak a klinikai kardiológiai események emelkedett kockázatával. A klinikai vizsgálatok során kezelt 15000 beteg, valamint a forgalomba hozatal utáni vizsgálatok során megfigyelt 90000 beteg egyikében sem észleltek TdP típusú ritmuszavart, továbbá a kezelés során jelentkező súlyos kardiológiai események előfordulása hasonló volt az összehasonlító készítmény esetében tapasztalhatóval. A kérelmező ismét bemutatta a CAP vizsgálatok összevont eredményeit, és azt állította, hogy a mellékhatások és gyógyszerreakciók ritkábban fordultak elő a moxifloxacinnal kezelt betegek körében. A toxikológiai kísérletek nem jelezték, hogy a máj a moxifloxacin egyik kiemelt célszerve lenne, és a súlyos, májjal kapcsolatos események tekintetében nem azonosítottak specifikus kockázati tényezőket. A CHMP fenntartotta az előző álláspontját, mely szerint nem nyújtottak be új adatokat. A moxifloxacin és az összevont összehasonlító készítmények között végzett egyszerű összevetés félrevezető, mivel számos különböző összehasonlító készítményt alkalmaztak. A moxifloxacin QT_c-re gyakorolt hatásának egyik korai értékelése során, egészséges egyénekben összefüggést találtak a plazmakoncentráció és a QT_c között, és a QT_c megnyúlása szignifikánsan magasabb volt idősebb alanyok moxifloxacinnal végzett kezelése után a placebóval kezelt csoportban tapasztalhatóhoz képest. Az intravénás moxifloxacinnal kezelt betegek esetében észlelhetően nagyobb volt a QT_c megnyúlása, mint a szájon át történő kezelésben részesülő betegeknél. Az EKG adatokkal rendelkező vizsgálatokból benyújtott EKG adatok és a kiugró QT_c-értékek igazolták a moxifloxacin következtében létrejövő, következetesen fokozott kockázat jelenlétét. Minden olyan mellékhatást, amely potenciálisan szívritmuszavart tükrözhet, figyelembe kell venni és ezért a májkárosító hatással kapcsolatos aggályokat újfent idézték. A biztonságosság és a haszon/kockázat arány alapján, a CHMP fenntartja az álláspontját, hogy az intravénás moxifloxacin mindkét javallati körét korlátozni kell, a cSSSI javallatának megfogalmazásával egyező módon.

A kérelmező részt vett a CHMP 2009 májusában tartott szóbeli magyarázatán, ahol a kérelmező érvelését és az írásbeli válaszai során, korábban benyújtott adatokat megismételték. A CHMP fenntartotta a korábbi álláspontját. Továbbá a kérelmezőt felkérték, hogy kötelezze el magát a moxifloxacin tablettákra vonatkozó alkalmazási előírás módosítására azért, hogy összhangba hozza azt az intravénás készítményével, és egyértelművé tegye, hogy a tablettát csak akkor szabad bármilyen súlyosságú cSSSI és CAP kezelésére alkalmazni, ha a beteg állapota az intravénás kezelés következtében már olyan számottevő mértékben javult, hogy a szájon át történő adagolásra való áttérés megfelelő lépésnek minősül. A CHMP megegyezett a módosítás megszövegezésében és ezt közölte a kérelmezővel is.

Összefoglalva, a CHMP azon a véleményen van, hogy a moxifloxacin hatásossága a két kérdéses javallati körben nem tökéletesen meggyőző. Számos esetben az egyes vizsgálatok során a kezelések között tapasztalható különbségek alacsonyabb, 95%-os KI esetén határesetnek minősülnek, és bizonyos esetekben észlelhető volt a moxifloxacin számszerűsíthetően kisebb hatásossága az összehasonlító készítményekhez képest. A kérdéses javallati körökre vonatkozóan már korábban jóváhagyott fluorokinolonokkal szemben nem várható előny a moxifloxacinról. Ez alól csak a CAP kezelésére alkalmazott ciprofloxacin képez kivételt (mivel a ciprofloxacin eleve alacsony aktivitással rendelkezik a *S. pneumoniae* baktériummal szemben). Különösen nincs klinikai bizonyíték azon állítás alátámasztására, hogy a moxifloxacin megőrzi a klinikai aktivitását olyan mikroorganizmusokkal szemben is, amelyek más fluorokinolonokkal szemben csökkent érzékenységre tettek szert. A hatásossági adatok megfelelően alátámasztják a szer alkalmazásának javallatát CAP betegségben, de közben azt sugallják, hogy a szer lehet, hogy nem annyira jó, mint néhány alternatív készítmény.

A POZITÍV VÉLEMÉNY, VALAMINT AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Összefoglalva, a CHMP úgy ítélte meg, hogy a közösségben szerzett tüdőgyulladás (CAP) vagy a szövődményes bőr- és lágyrészfertőzés (cSSTI) kezelésére alkalmazott intravénás moxifloxacin az alábbiak szerint kell minősíteni:

[Moxifloxacin] 400 mg oldatos infúzió az alábbiak kezelésére javallt:

- *Közösségben szerzett tüdőgyulladás*
- *Szövődményes bőr- és lágyrészfertőzések*

A moxifloxacin csak akkor alkalmazható, ha az ezen fertőzés kezdeti kezelésére általában ajánlott antibakteriális szerek használatát nem ítélik megfelelőnek.

Mérlegelni kell az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos iránymutatást is.

Úgy vélte, hogy a moxifloxacin hatásossága ezen két javallati kör esetében megfelelő.

A szájon át adagolt moxifloxacin biztonságossági profilja az intravénásan adagolt moxifloxacinra is vonatkozik. Ezen felül különös aggályok merültek fel a szer májkárosító hatásával, valamint a szív ingerületvezetésére gyakorolt hatásából fakadó mellékhatásokkal kapcsolatban is. Intravénás alkalmazása estén a kockázatok még nagyobbak lehetnek, egyrészt a farmakokinetikai különbségekből fakadóan, valamint azért, mert a súlyosabb CAP és cSSSI betegségekből szenvedő betegek esetében nagyobb eséllyel alakulnak ki bizonyos mellékhatások.

Ezen megfontolások figyelembe vételével a CHMP nem támogatta a kérelmező azon állítását, miszerint az orális és intravénás alkalmazás haszon/kockázat arányainak kapcsolata indokolja az intravénás moxifloxacin CAP kezelésére vonatkozó, korlátozás nélküli javallatát.

Mivel:

- megalapozott a CAP és cSSTI betegségek intravénás (majd orális) moxifloxacinnal történő kezelésének hatásossága, de a CAP vagy cSSTI kezelésére alkalmazott intravénás moxifloxacin biztonságossági profilja bizonyos aggályokat vet fel, különös tekintettel a májkárosító és a szív ingerületvezetésére gyakorolt hatásokkal kapcsolatban,
- az ezen fertőzések kezelésére alkalmazott moxifloxacin haszon/kockázat aránya csak olyan esetekben minősült előnyösnek, amikor az ezen fertőzések kezdeti kezelésére hagyományosan javasolt antibakteriális szerek alkalmazását nem tartották megfelelőnek,

a CHMP javasolta az alkalmazási előírás módosítását és a forgalomba hozatali engedélyek kiadását, amelyek tekintetében az Avaloxra és kapcsolódó nevek (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG, ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Megjegyzés: A Bizottsági Határozat kiadásakor ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtajékoztató verzió érvényes.

A Bizottság Határozatát követően a Tagállamok Hatóságai, a Referencia Tagállammal együttműködve az előírásoknak megfelelően fogják módosítani a termékinformációt. Ugyanakkor ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtajékoztató nem szükségszerűen felel meg a jelenleg érvényes szövegnek.

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Avalox és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 400 mg/250 ml oldatos infúzió
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 db 250 ml-es üveg vagy zsák 400 mg moxifloxacinot tartalmaz (hidroklorid formájában).
1 ml oldat 1,6 mg moxifloxacinot tartalmaz (hidroklorid formájában).

Segédanyag: 250 ml oldatos infúzió 34 mmol nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.
Tiszta, sárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Avalox az alábbi megbetegedések kezelésére javallt:

- közösségben szerzett pneumonia (community acquired pneumonia – CAP)
- komplikált bőr- és mély lágyrész fertőzések (complicated skin and skin structure infections – cSSSI)

A moxifloxacin csak akkor alkalmazható, ha ezen fertőzések kezdeti kezelésére általában javasolt antibakteriális szerek nem tekinthetők megfelelőeknek.

A szer adásakor figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos útmutatást.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Naponta egyszer 400 mg moxifloxacin iv. infúzióban beadva.

Az intravénásan megkezdett terápia 400 mg moxifloxacin tablettával is folytatható, ha klinikailag indokolt.

A klinikai vizsgálatok során a betegek többségét 4 napon belül (CAP) illetve 6 napon belül (cSSSI) átállították orális terápiára. Az intravénás és az orális kezelés teljes ajánlott időtartama közösségben szerzett pneumonia (CAP) esetén 7-14 nap, komplikált bőr- és mély lágyrész fertőzések (cSSSI) esetén pedig 7-21 nap.

Vese és/vagy májkárosodás

Az enyhétől a súlyos fokúig terjedő vesekárosodásban vagy krónikusan dializált, azaz hemodializált, és folyamatos ambuláns peritoneális dialízisben részesülő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására (a további részleteket lásd az 5.2 pontban).

Kóros májműködésű betegekkel kapcsolatban nem áll rendelkezésre elég adat (lásd 4.3 pont).

Egyéb speciális betegcsoportok

Idős, valamint alacsony testsúlyú betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására.

Gyermekek és serdülők

A moxifloxacin gyermekek és növéiben lévő serdülők esetén ellenjavallt. A moxifloxacin hatásossága és biztonságossága gyermekek és serdülők esetében nem bizonyított (lásd 4.3 pont).

Az alkalmazás módja

Intravénás beadásra; **60 perces folyamatos infúzióban** (lásd még 4.4 pont).

Az infúziós oldat- amennyiben orvosilag indokolt - egy T-elágazású cső közbeiktatásával, más kompatibilis infúziós oldattal együtt is beadható (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- Moxifloxacinnal, egyéb kinolonokkal, vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Gyermekek és növéiben lévő serdülők.
- A beteg anamnézisében szereplő kinolon-kezeléssel összefüggő inkárosodás/betegség.

A moxifloxacin adását követően a preklinikai vizsgálatok során és emberekben is észleltek a szív elektrofiziológiájában QT-megnyúlás formájában bekövetkező változásokat. A gyógyszer biztonságos alkalmazása érdekében a moxifloxacin adása ellenjavallt a következő esetekben is:

- veleszületett vagy dokumentáltan szerzett QT-szakasz megnyúlás,
- a só-víz háztartás zavarai, különösen nem korrigált hypokalaemia esetében,
- klinikailag jelentős bradycardiában,
- klinikailag jelentős szívelégtelenség csökkent balkamrai ejektiós frakcióval,
- akinek az anamnézisében tünetekkel járó szívritmuszavar szerepel.

A moxifloxacin nem alkalmazható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek megnyújtják a QT-szakaszt (lásd még 4.5 pont).

A klinikai adatok korlátozott száma miatt a moxifloxacin szintén ellenjavallt olyan betegeknek, akiknek májfunkciója csökkent (Child Pough C), és olyan betegeknek, akiknek a transzaminázszintje a normálérték felső határát több mint ötszörösével meghaladja.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A moxifloxacinról kimutatták, hogy néhány betegnél a QTc-intervallum megnyúlását okozta az elektrokardiogramon. A QT megnyúlás mértéke növekedhet a plazma koncentráció emelkedésével a gyors intravénás infúzió következtében. Ezért az infúzió beadásnak időtartama nem lehet rövidebb az ajánlott 60 percnél, és a napi egyszeri 400 mg intravénás adagot nem szabad túllépni. A további részleteket lásd alább és a 4.3 és a 4.5 pontokban.

- A moxifloxacin-kezelést abba kell hagyni, ha a kezelés folyamán szívritmuszavarra utaló panaszok vagy tünetek jelentkeznek, akár van EKG lelet, akár nincs.
- A moxifloxacint óvatosan kell adni azoknak a betegeknek, akiknél bármilyen, szív arrhythmiára hajlamosító tényező ismert (pl. az akut myocardialis ischaemia) mert esetükben fokozott lehet a kamrai arrhythmia (beleértve a torsade de pointes-et) és a szívleállás kialakulásának kockázata (lásd még 4.3 és 4.5 pont).
- A moxifloxacint körültekintően kell alkalmazni olyan betegek esetén, akik olyan gyógyszereket szednek, melyek csökkenthetik a káliumszintet. (lásd még 4.3 pont).
- A moxifloxacint csak óvatosan szabad adni azoknak a betegeknek, akik klinikailag szignifikáns bradycardiát okozó gyógyszereket szednek (lásd még 4.3 pont).
- A nők és az idős betegek érzékenyebbek lehetnek a QTc –megnyúlást előidéző gyógyszerekkel szemben, mint a moxifloxacin, ezért esetükben különös óvatosságra van szükség.
- A moxifloxacin oldatos infúzió csak intravénásan adható be. Az intraarteriális adagolást el kell kerülni, mert a preklinikai vizsgálatok szerint az artériát körülvevő szövetek gyulladását okozhatja.
- Túlérzékenységi és allergiás reakciókat jelentettek flourokinolonok, beleértve a moxifloxacint, első alkalmazása után. Az anafilaxiás reakciók életveszélyes shockká válhatnak, már az első

- alkalmazást követően. Ilyen esetben, a moxifloxacin kezelést azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést (pl. "sokterápiát") kell elkezdni.
- A moxifloxacin használatával összefüggő fulmináns hepatitis eseteket jelentettek, melyek akár májelégtelenséghez is (beleértve a halálos eseteket) vezethettek (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal fejezzék be a gyógyszer szedését és haladéktalanul keressék fel kezelőorvosukat, amennyiben olyan fulmináns májelégtelenségre utaló jeleket és tüneteket észlelnek, mint a hirtelen kialakuló asthenia sárgasággal, a sötét vizelet, vérzéses hajlam, vagy hepaticus encephalopathia.
Amennyiben májfunkciós eltérésre utaló tünetek észlelhetők, májfunkciós próbákat és fizikális vizsgálatot kell végezni.
 - A moxifloxacin alkalmazása során hólyagos bőrreakciókról, például Stevens-Johnson-szindrómáról vagy toxikus epidermális nekrolízisről számoltak be (lásd 4.8 pont). Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy bőr- és/vagy nyálkahártya reakciók előfordulása esetén a kezelés folytatása előtt azonnal forduljanak orvoshoz.
 - Ismert, hogy a kinolonok görcsöket válthatnak ki. Óvatosság szükséges olyan betegek moxifloxacin kezelésekor, akik convulsiókra hajlamosító vagy a görcsküszöböt csökkentő központi idegrendszeri betegségben szenvednek.
 - Antibiotikumok okozta hasmenés (AAD) és antibiotikumok okozta colitis (AAC) – beleértve a pseudomembranosus colitist és a *Clostridium difficile* okozta hasmenést - előfordulásáról majdnem minden széles spektrumú antibiotikum, így a moxifloxacin esetében is beszámoltak, és ezek súlyossága az enyhe hasmenéstől a halálos kimenetelű colitisig változhat. Ezért fontos a diagnózis figyelembe vétele azoknál a betegeknél, akiknél moxifloxacin-kezelés alatt vagy után súlyos hasmenés alakul ki. Amennyiben AAD vagy AAC gyanúja áll fenn vagy igazolódik, akkor a folyamatban levő antibakteriális kezelést – beleértve a moxifloxacint is – fel kell függeszteni, és azonnal meg kell kezdeni a megfelelő terápiát. Ezenkívül gondoskodni kell a megfelelő infekciókontrollról a fertőzés átvitel kockázatának csökkentése érdekében. A bélmozgást gátló gyógyszerek alkalmazása ellenjavallt súlyos hasmenésben szenvedő betegeknél.
 - Idős, vesebetegségben szenvedő betegek esetén a moxifloxacin különös gondossággal kell adni akkor, ha a betegek nem képesek elegendő folyadék elfogyasztására, minthogy a dehidráció fokozza a veseelégtelenség kockázatát.
 - A moxifloxacint elővigyázatossággal kell alkalmazni myasthenia gravisban szenvedő betegek esetében, mivel az a tünetek fellángolását okozhatja.
 - Különösen idős betegeknél, és akkor, ha a beteg egyidejűleg kortikoszteroidot is kap, a kinolonok – beleértve a moxifloxacint is – adásakor íngyulladás vagy ruptura fordulhat elő. Az íngyulladás vagy fájdalom első jelére a moxifloxacin kezelést azonnal le kell állítani, az érintett végtago(ka)t nyugalomba kell helyezni.
 - Azokat a betegeket, akiknek családjában glükóz-6-foszfát dehidrogenáz-hiány fordul elő vagy ők szenvednek abban, a kinolonok szedése hemolitikus reakcióra hajlamosítja. Ilyen betegek esetében a moxifloxacint óvatosan kell alkalmazni.
 - Ha látászavar lép föl, vagy bármilyen szempanasz jelentkezne, azonnal szemorvoshoz kell fordulni.
 - A kinolonokról kimutatták, hogy fotoszenzibilizáló reakciót okoznak a betegeknél. A vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy a moxifloxacin fotoszenzibilitást kiváltó kockázata alacsonyabb. Mindazonáltal tanácsolható, hogy a moxifloxacin kezelés alatt álló betegek óvakodjanak az UV sugárzástól és az erős napsütéstől.
 - A moxifloxacin klinikai hatékonysága súlyosan fertőzött égések, valamint fasciitisek, nagy tályogok, és a „diabéteszes láb” osteomielitisszel járó fertőzéseiben nem bizonyított.
 - Ez a gyógyszer 787 mg (kb. 34 mmol) nátriumot tartalmaz dózisonként, amit kontrollált nátrium diétán lévő betegek esetén figyelembe kell venni.
 - A moxifloxacin kezelés befolyásolhatja a *Mycobacterium spp.* kultúra tesztet a gombák növekedésének gátlása által, ami ál negatív eredményhez vezethet.
 - A moxifloxacin nem ajánlott meticillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) fertőzések kezelésére. Gyanított vagy igazolt MRSA fertőzés esetén megfelelő antibakteriális szerrel kell megkezdeni a kezelést (lásd 5.1 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatások más gyógyszerkészítményekkel

Nem zárható ki, hogy a moxifloxacin és más gyógyszerek additív hatással vannak a QT szakasz-ra melynek következtében a QTc szakasz megnyúlhat. Ez a hatás a kamrai arrhythmia - beleértve a torsades de pointes-t - fokozott rizikójához vezethet. Éppen ezért a moxifloxacin együttadása ellenjavallt az alábbi gyógyszerekkel (lásd 4.3 pont).

- IA osztályba tartozó antiaritmiás szerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- III. osztályba tartozó antiaritmiás szerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid),
- neuroleptikumok (pl. fenotiazidok, pimoqid, szertindol, haloperidol, szultoprid),
- triciklikus antidepresszánsok,
- bizonyos antimikrobás szerek (pl. sparfloxacin, eritromicin iv., pentamidin, antimaláriás szerek különösen a halofantrin),
- egyes antihisztaminok (terfenadin, asztemizol, mizolasztin),
- egyéb gyógyszerkészítmények (ciszaprid, vinkamin iv., bepridil, difemanil).

A moxifloxacint csak óvatosan szabad adni azoknak a betegeknek, akik kálium szintet csökkentő gyógyszereket illetve klinikailag jelentős bradycardiát okozó gyógyszereket szednek.

A moxifloxacin egészséges önkénteseknek történő ismételt adagolását követően kb. 30%-kal megemelte a digoxin C_{max} értékét anélkül, hogy befolyásolta volna az AUC értéket vagy a minimális vérszintet. Digoxinnal való alkalmazás esetén nincs szükség külön óvintézkedésre.

Diabéteszes betegek körében végzett vizsgálatokban, a moxifloxacin és a glibenklamid együttes alkalmazása a glibenklamid csúcs plazmakoncentrációjának megközelítőleg 21%-os csökkenéséhez vezetett. A glibenklamid és a moxifloxacin együttes alkalmazása elméletileg enyhe és átmeneti hyperglykaemiához vezethet. A glibenklamid farmakokinetikájában megfigyelt változások azonban nem vezettek a farmakodinámiás paraméterek (vércukor, inzulin) változásaira. Így nem tapasztaltak klinikailag lényeges interakciókat a moxifloxacin és a glibenklamid között.

Az INR változásai

Nagyszámú olyan esetről számoltak be, amikor megnőtt az orális antikoagulánsok hatása antibakteriális szereket szedő betegekben, különösen a következő antibiotikumok hatására: fluorokinolonok, makrolidok, tetraciklinek, kotrimoxazol és egyes cefalosporinok. A fertőző és gyulladásos állapotok, a beteg kora és általános állapota úgy tűnik, hogy kockázati tényezők. Ilyen körülmények között nehéz eldönteni, hogy az INR (Nemzetközi Normalizált Arány – International Normalised Ratio) változásaiért a fertőző betegség vagy a kezelés a felelős. Az INR-t elővigyázatosságból gyakrabban kellene ellenőrizni. Ha szükséges, a per os antikoaguláns dózisát kell megfelelően módosítani.

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy nem fordult elő kölsönhatás, ha a moxifloxacint együtt adták olyan gyógyszerekkel, amelyek a következő hatóanyagokat tartalmazzák: ranitidin, orális fogamzásgátlók, kalcium-pótlók, parenterális beadott morfin, teofillin vagy itraconazol.

Emberi citokróm P450 enzimmel végzett *in vitro* vizsgálatok alátámasztják ezeket a megfigyeléseket. Ezeknek az eredményeknek az értékelése arra enged következtetni, hogy a citokróm P450 enzim által közvetített metabolikus interakció nem valószínű.

Kölsönhatás élelmiszerekkel

A moxifloxacin és az élelmiszerek között, beleértve a tejtermékeket is nincs klinikailag releváns kölsönhatás.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A moxifloxacin adásának biztonságosságát emberi terhességben még nem tanulmányozták. Állatkísérletes vizsgálatok reprodukzív toxicitására utalnak (lásd 5.3 pont). Az emberre vonatkozó lehetséges kockázat nem ismert. Fluorokinolon kezelésnél előfordul a teherviselő ízületek porcának károsodása a fejlődésben lévő állatoknál, valamint reverzibilis ízületi sérüléseket írtak le fluorokinolon kezelésben részesülő gyerekeknél, ezért a moxifloxacint tilos terhes nőknek adni (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Szoptató anyákra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Preklinikai adatok azt mutatják, hogy kis mennyiségű moxifloxacin kiválasztódik az anyatejben. Humán adatok hiányában, valamint fejlődésben lévő állatoknál a teherviselő ízületek porcának fluorokinolonok okozta károsodásának veszélye miatt a szoptatás ellenjavallt a moxifloxacin kezelés alatt (lásd 4.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A moxifloxacinnak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, mindazonáltal a fluorokinolonok, beleértve a moxifloxacint is, káros irányba befolyásolhatják a betegek vezetési vagy gépkezelési képességét, központi idegrendszeri reakciók (pl. szédülés, lásd 4.8 pont) vagy akut, illetve rövid ideig tartó eszméletvesztés (syncope, lásd 4.8 pont) következtében. Tanácsos, hogy vezetés vagy gépkezelés előtt a betegek figyeljék meg, hogyan reagálnak a moxifloxacinra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A naponta 400 mg intravénás vagy orális moxifloxacin kezeléssel kapcsolatban elvégzett klinikai gyógyszervizsgálatok során megfigyelt és gyakoriságuk szerint csoportosított mellékhatások az alábbiakban kerültek feloszlásra:

A hányinger és a hasmenés kivételével valamennyi mellékhatás előfordulása 3% alatt maradt

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)	Nagyon ritka < 1/10 000
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Rezisztens baktériumok vagy gombák okozta felülfertőződés, pl.: orális és vaginalis candidiasis			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek		Anaemia Leukopenia(-ák) Neutropenia Thrombocytopenia Thrombocythaemia Vér-eosinophilia Megnyúlt prothrombin idő/emelkedett INR-érték		Emelkedett prothrombin-szint/csökkent INR

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka (≥ 1/10 000 - <1/1000)	Nagyon ritka < 1/10 000
Immunrendszeri betegségek		Allergiás reakció (lásd 4.4 pont)	Anaphylaxiás reakció, beleértve a rendkívül ritkán előforduló, életveszélyes shockot (lásd 4.4 pont) Allergiás oedema / angiooedema (beleértve a gégeödémát, mely potenciálisan életveszélyes, lásd 4.4 pont)	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek		Hyperlipidemia	Hyperglykaemia Hyperuricaemia	
Pszichiátriai betegségek		Szorongásos reakciók Psychomotoros hyperaktivitás / izgatottság	Emocionális labilitás Depresszió (rendkívül ritka esetekben önveszélyes viselkedésig fokozódhat) Hallucináció	Deperszonalizáció Pszichotikus reakciók (amelyek önveszélyes viselkedésig súlyosbodhatnak)
Idegrendszeri betegségek	Fejfájás Szédülés	Par- és dysaesthesia Ízérzékelési zavarok (beleértve a nagyon ritkán előforduló ageusiát) Zavartság és dezorientáltság Alvászavarok (főként álmatlanság) Tremor Vertigo Aluszékonyság	Hypaesthesia Szaglászavar (beleértve az anosmiát) Abnormális álmok Koordinációs zavar (beleértve a főként szédülés vagy vertigo miatt kialakuló járási zavarokat) Görcsrohamok, pl. grand mal epilepszia (lásd 4.4 pont) Figyelemzavar Beszédzavarok Amnézia	Hyperaesthesia
Szembetegségek		Látászavarok, beleértve diplopia és homályos látás (különösen központi idegrendszeri reakciókkal összefüggésben) (lásd 4.4 pont)		
A fül és a labirintus betegségei			Tinnitus	

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)	Nagyon ritka < 1/10 000
Szív- és érrendszeri betegségek	QT-megnyúlás hypokalaemiás betegekben (lásd 4.4 pont)	QT-megnyúlás (lásd 4.4 pont) Palpitatio Tachycardia Pitvarfibrilláció Angina pectoris Vasodilatatio	Kamrai tachy- arrhythmiák Syncope (pl. akut, rövid ideig tartó eszméletvesztés) Hypertonia Hypotonia	Nem specifikus arrhythmiák Torsade de Pointes (lásd 4.4 pont) Szívmegállás (lásd 4.4 pont)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek		Dyspnoe (beleértve az asztmás megbetegedéseket)		
Emésztőrendszeri betegségek	Hányinger Hányás Gastronitestinalis és hasi fájdalmak Hasmenés	Étvágytalanság Székrekedés Emésztési zavar Flatulencia Gastritis Emelkedett amiláz szint	Dysphagia Stomatitis Antibiotikus kezeléssel összefüggő colitis (beleértve pseudomembranosus colitis, amely nagyon ritka esetekben életveszélyes szövődeményekkel jár, lásd 4.4 pont)	
Máj-, epebetegségek	Emelkedett transzamináz szintek	Májkárosodás (beleértve LDH emelkedés) Emelkedett bilirubin koncentráció Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz koncentráció Emelkedett alkalikus foszfatáz szint	Sárgaság Hepatitis (főként epepangásos)	Potenciálisan életveszélyes májelégtelenséghez vezető fulmináns hepatitis (a halálos kimenetelű eseteket is beleértve, lásd 4.4 pont)
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei		Viszketés Kiütés Urticaria Száraz bőr		Hólyagos bőrreakciók, mint például Stevens-Johnson-szindróma vagy toxikus epidermális necrolysis (potenciálisan életveszélyes, lásd 4.4. pont)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom Izomfájdalom	Íngyulladás (lásd 4.4 pont) Izomgörcs Izomrángás	Ínszakadás (lásd 4.4 pont) Arthritis Izom rigiditás A myasthenia gravis tüneteinek fellángolása (lásd 4.4 pont)
Vese- és húgyúti		Kiszáradás	Vesekárosodás	

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)	Nagyon ritka < 1/10 000
betegségek			(beleértve a BUN és a kreatinin koncentráció emelkedése) Veseelégtelenség (lásd 4.4 pont)	
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	Helyi reakciók az infúzió beadási helyén	Roszcullét (főként gyengeség vagy fáradtság) Fájdalom (beleértve hát-, mellkasi, medencei és végtag-fájdalom) Izzadás (Thrombo)phlebitis az infúzió beadási helyén	Oedema	

Az alábbi mellékhatásokat figyelték meg viszonylag gyakrabban azokban a betegekben, akiket csak intravénásan, ill. intravénásan, majd per os (szekvenciális) kezelésben részesítettek:

Gyakran: gamma GT emelkedés

Ritkán: kamrai tachyarrhythmia, hypotensio, ödéma, az antibiotikummal összefüggésbe hozható colitis (beleértve a pseudomembranosus colitist is, nagyon ritkán életet veszélyeztető szövödményekkel, lásd 4.4 pont), görcsök, beleértve a grand mal convulsiót is (lásd 4.4 pont), vesekárosodás (beleértve a szérum maradék nitrogén és kreatinin szint emelkedését), veseelégtelenség (lásd 4.4 pont)

Nagyon ritka esetekben előfordultak egyéb fluorokinolonokkal folytatott kezelés során a következő mellékhatások is, amelyek jelentkezése a moxifloxacin kezelés folyamán se zárható ki: múltó látáskiesés, hypernatraemia, hypercalcaemia, hemolízis, rhabdomyolysis, érzékenységi reakciók (lásd 4.4 pont).

4.9. Túladagolás

Véletlen túladagolást követően különösebb ellenintézkedést nem javasolt tenni. Általános tüneti kezelést kell megkezdeni. Orvosi szén és 400 mg per os illetve intravénásan adott moxifloxacin együttes alkalmazása több mint 80% illetve 20%-kal csökkentette a gyógyszer szisztémás hasznosulását. A felszívódás elején adott aktív szén hatásosan megakadályozhatja a moxifloxacin szisztémás expozíciójának túlzott mértékű megemelkedését per os túladagolása esetén.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: kinolon antibiotikumok, ATC-kód: J01MA14

Hatásmód:

A moxifloxacin gátolja a bakteriális topoizomeráz II (DNS giráz és topoizomeráz IV) enzimeket, amelyek kulcsszerepet játszanak a bakteriális DNS replikációjában, átírásában és repair rendszerében.

PK/PD

A fluorokinolonok baktericid hatása koncentráció függő. A fluorokinolonokkal végzett farmakodinámiás vizsgálatok állatmodelleken és humán vizsgálatokban egyaránt azt mutatják, hogy a hatásosságot elsősorban az AUC₂₄/MIC arány határozza meg.

A rezisztencia kialakulásának mechanizmusa

A fluorokinolonokkal szembeni rezisztencia a DNS giráz és a topoizomeráz IV mutációja révén alakulhat ki. Egyéb mechanizmusok: az efflux pumpák over-expressziója, az impermeabilitás, valamint a DNS-giráz protein-mediált védelme. A moxifloxacin és egyéb fluorokinolonok között keresztrezisztencia kialakulása várható. A moxifloxacin aktivitását nem befolyásolja más antibakteriális szerekre specifikus rezisztencia mechanizmus.

Töréspontok

EUCAST klinikai MIC határértékek a moxifloxacinra (2006.január 31.):

Kórokozó	Érzékeny	Rezisztens
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus csoport A, B, C, G</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> and <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
A törzshöz nem kötődő határértékek*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
*A nem specieshez kötött határértékek meghatározása döntően a farmakokinetikai/farmakodinámiás adatok alapján történt, és függetlenek az adott species MIC megoszlásától. Csak azon speciesek számára használatosak, melyeknél nem adottak a fajspecifikus határértékek és nem használható azon fajoknál, amelyeknél az interpretációs kritériumok a későbbiekben meghatározhatók (Gram-negatív anaerobok).		

Mikrobiológiai érzékenység

A szerzett rezisztencia gyakorisága egyes törzsekre nézve a földrajzi elhelyezkedéstől, a vizsgálat idejétől függően eltérő lehet, ezért a rezisztenciára vonatkozó adatokat helyben is be kell szerezni, főleg ha súlyos infekció kezeléséről van szó. Szükség esetén szaktanácsot kell kérni olyan helyeken, ahol a rezisztencia lokális gyakorisága olyan, hogy egyes infekció-típusok esetén kérdésessé teszik a szer használhatóságát.

Általában érzékeny törzsek
<u>Aerob Gram-pozitív mikroorganizmusok</u> <i>Staphylococcus aureus</i> *+ <i>Streptococcus agalactiae</i> (B csoport) <i>Streptococcus milleri</i> csoport* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> és <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (A csoport)
<u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaerob mikroorganizmusok</u> <i>Prevotella</i> spp
<u>“Egyéb” mikroorganizmusok</u> <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Törzsek, melyeknél a szerzett rezisztencia probléma lehet
<u>Aerob Gram pozitív mikroorganizmusok</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Aerob Gram negatív mikroorganizmusok</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerob mikroorganizmusok</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Öröklött rezisztens organizmusok
<u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*A hatékonyságot klinikai vizsgálatokban kielégítő módon bizonyították. +A methicillin rezisztens <i>S. aureus</i> nagy valószínűséggel rezisztens a fluorokinolonokkal szemben is. A methicillin rezisztens <i>S. aureus</i> esetében 50% feletti arányban fordult elő moxifloxacin rezisztencia. #ESBL-t termelő törzsek gyakran rezisztensek a fluorokinolonokra is.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és biohasznosulás

Az egyszeri 400 mg 1 órás infúziója után a moxifloxacin csúskoncentrációja a plazmában 4,1 mg/l volt az infúzió befejezésekor. Ez mintegy 26%-kal magasabb a per os alkalmazás esetén mért értékhez (3,1 mg/l) képest. Az AUC érték közelítően 39 mg h/l volt iv. beadás után, és ez alig magasabb az orális alkalmazást követő (35 mg h/l) értékhez képest, megfelelően a 91%-os abszolút biohasznosulásnak.

Nincs szükség az intravénás moxifloxacin adag módosítására a betegek korától vagy nemétől függően.

A farmakokinetikai paraméterek lineárisan változnak 50 mg – 1200 mg egyszeri per os alkalmazás után, valamint egyszer vagy 10 napon át adott napi egyszeri, legfeljebb 600 mg intravénás adagig.

Megoszlás:

A moxifloxacin a vérből igen gyorsan eloszlik az extravasalis térbe. A dinamikus egyensúlyi állapotban mért megoszlási térfogat (Vss) mintegy 2 l/kg. *In vitro* és *ex vivo* vizsgálatokban a fehérjékhez való kötődés mértéke a koncentrációtól függetlenül kb. 40-42% volt. A moxifloxacin elsősorban a szérum albuminhoz kötődik.

Az 5,4 mg/kg-os illetve 20,7 mg/l-es (geometriai átlag) maximális koncentrációk a bronchus nyálkahártyájában illetve az epithelium nyákrétegében alakultak ki, 2,2 órával az orális adagolás után. A megfelelő csúcskoncentráció az alveoláris makrofágokban elérte az 56,7 mg/kg-ot. Tíz órával az intravénás adagolás után a bőrhólyag folyadékban 1,75 mg/l koncentrációt észleltek. Az interstitialis folyadékban a szabad koncentráció idő profilja hasonló a plazmához, ahol 1,0 mg/l szabad csúcskoncentrációk (mértani középérték) voltak mérhetők mintegy 1,8 órával az intravénás adagolást követően.

Metabolizmus:

A moxifloxacin II. fázisú biológiai átalakuláson megy keresztül és a vizelettel (kb. 40%), ill. az epe-faeces utat követve (kb. 60%) részben változatlan formában részben egy szulfo (M1), ill. glukuronid (M2) metabolit formájában ürül. Emberben csak az M1 és M2 metabolit jelentős, mikrobiológiailag mindkettő inaktív.

Az *in vitro* és az I. fázisú klinikai vizsgálatokban nem észleltek farmakokinetikai-metabolikus kölcsönhatást olyan egyéb gyógyszerekkel, amelyek a citokróom P450-en keresztül történő fázis I. biotranszformációval metabolizálódnak. Oxidatív metabolizáció jeleit nem észlelték.

Elimináció

A moxifloxacin a plazmából mintegy 12 órás terminális felezési idővel ürül. Az átlagos teljes test clearance értéke 179 ml/perc és 246 ml/perc között változott 400 mg moxifloxacin adása után. 400 mg intravénás infúzió beadását követően a változatlan hatóanyag kb. 22%-a volt visszanyerhető a vizeletből és kb. 26%-a a székletből. Intravénás alkalmazást követően a beadott adag (változatlan hatóanyag és metabolitok) kb. 98%-a nyerhető vissza. Renalis clearance értéke 24-53 ml/perc volt, ami a gyógyszer parciális renalis tubularis reabszorpcióját valószínűsíti. Az együtt adott ranitidin, ill. probenecid nem változtatta meg a moxifloxacin renalis clearance értékét.

A moxifloxacin farmakokinetikai tulajdonságai nem változnak szignifikánsan kóros vesefunkciójú betegekben (még >20 ml/min/1,73 m² clearance értéknél sem). Ahogy romlik a vesefunkció, az M2 metabolit (glukuronid) plazmakoncentrációja mintegy 2,5-szeresére megemelkedik (abban az esetben, ha a kreatinin clearance <30 ml/min/1,73 m²).

Májelégtelenségben (Child-Pugh A, B) szenvedő betegen végzett eddigi farmakokinetikai vizsgálatok alapján nem lehetett megállapítani semmilyen egyértelmű különbséget az egészséges önkéntesekben nyert eredményhez viszonyítva. A kóros májműködés magasabb M1 metabolit koncentrációt eredményezett a plazmában, ugyanakkor a változatlan molekula koncentrációja közel megegyezett az egészséges önkéntesekben nyert értékkel. Nincs kellő tapasztalat a moxifloxacin klinikai alkalmazására vonatkozóan májbetegségben szenvedő betegekkel kapcsolatban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Rágcsálókön és nem rágcsálókön végzett konvencionális ismételt dózisú vizsgálatok során a moxifloxacin hematológiai és hepatikus toxicitást mutatott. Majmokban központi idegrendszeri toxicitás fordult elő. Ezeket a hatásokat magas dózisok, ill. tartós moxifloxacin adagolás esetén észlelték.

Kutyákban a magas per os adagok (>60 mg/kg), amelyek már ≥ 20 mg/l plazmaszintekhez vezettek, változásokat okoztak az elektro-retinogrammon és izolált esetben retina atrófiát is észleltek. Intravénás adagolás után a szisztémás toxicitás jelei akkor voltak a legkifejezettebbek, ha a moxifloxacin bólus injekcióban (45 mg/ttkg) adagolták. 40 mg/ttkg lassú, több, mint 50 percen át tartó adagolásakor semmi ilyen jellegű hatást nem figyeltek meg.

Intraarteriális injekciót követően a periarterialis szövetekben gyulladásos elváltozások alakultak ki, ezért a moxifloxacin intraarteriális adagolását kerülni kell.

A moxifloxacin *in vitro* bakteriális és emlős sejteken genotoxikusnak találták. *In vivo* rendszerekben az alkalmazott igen magas moxifloxacin dózisokban sem észleltek genotoxicitást. Egy patkányokban végzett iniciációs-promóciós vizsgálatban a moxifloxacin nem bizonyult karcinogénnek.

In vitro a moxifloxacin befolyásolja a szív elektrofiziológiai tulajdonságait, ami a QT intervallum meghosszabbodását eredményezheti, különösen magas koncentrációban.

Intravénás adagolás esetén (30 mg/kg 15, ill. 30 ill. 60 perces adagolással) kutyákban egyértelművé tette, hogy QT megnyúlás mértéke az infúzió sebességétől függ, ami azt jelenti, hogy minél kisebb az infúziós időtartam, annál kifejezettebb a QT idő megnyúlása. A 60 percnél további infúziós adagolási idővel beadott 30 mg/kg moxifloxacin nem okozott QT intervallum meghosszabbodást.

Patkányok, nyulak és majmok esetén végzett reprodukciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a moxifloxacin átjut a placentán. Patkányokban (p.o. és iv.) és majmokban (p.o.) végzett vizsgálatok nem utalnak arra, hogy akár teratogén, akár a termékenységet befolyásoló hatása lenne a moxifloxacinnak. Nyulaknál valamivel gyakrabban észleltek csigolya és borda fejlődési rendellenességet, de csak olyan adagoknál, amelyek az anyára nézve egyértelműen toxikusak voltak (20 mg/kg iv.). Az emberi terápiás plazmakoncentrációnak megfelelő adag esetén majmoknál és nyulaknál az abortuszok incidenciájának megnövekedését észlelték.

Ismert, hogy a kinolonok, beleértve a moxifloxacint károsodást okozhatnak fiatal állatok nagyobb ízületeinek porcfelszínén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
sósav (a pH beállítására)
nátrium-hidroxid (a pH beállítására)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az alábbi infúziós oldatok inkompatibilisek a moxifloxacin oldatos infúzióval:

Nátrium-klorid 10% és 20%-os oldat

Nátrium-hidrogén-karbonát 4,2 %-8,4%-os oldat.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Poliiolefin zsák: 3 év

Infúziós üveg: 5 év

Első felbontás és/vagy hígítás után az infúziót azonnal fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben nem tárolható illetve nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén porttal ellátott poliolefin zsákok leforrasztott alufólia tasakban. A 250 ml-es kiszerelés 5 ill. 12 zsákot tartalmazó dobozban kapható.

1 db, ill. 5 db 250 ml töltettérfogatú, klórbutil gumidugóval lezárt szintelen infúziós üveg (2-es típus). A 250 ml-es kiszerelés 1 ill. 5 zsákot tartalmazó dobozban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. Az esetleges maradék oldatot meg kell semmisíteni.

A következő infúziós oldatok bizonyultak kompatibilisnek a moxifloxacin 400 mg infúziós oldattal: Injekcióhoz való víz, 0,9%-os nátrium-klorid oldat, 1 mólos nátrium-klorid oldat, 5%/10%/40%-os glükóz oldat, 20%-os xilit oldat, Ringer oldat, összetett nátrium-laktát oldat (Hartmann oldat, Ringer laktát oldat).

A moxifloxacin oldatos infúzió nem infundálható együtt egyéb gyógyszerekkel.

Ne használja fel az oldatot, ha abban bármilyen látható részecske van, vagy ha az oldat zavaros.

Hűvös helyen tárolva kicsapódás jelentkezhet, ami azonban szobahőmérsékleten újra feloldódik. Ezért nem javasolt az oldatos infúziót hűtőszekrényben tárolni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGYSÉGCSONAG DOBOZA ÉS A CÍMKE - ÜVEG

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Avalox és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 400 mg/250 ml oldatos infúzió
[Lásd I. Melléklet -- A tagállam tölti ki]
Moxifloxacin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 db 250 ml-es 400 mg moxifloxacin tartalmazó (hidroklorid formájában) üveg.
1 ml 1,6 mg moxifloxacin tartalmaz hidroklorid formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-kloridot, sósavat (a pH beállítására), nátrium-hidroxidot (a pH beállítására), és injekcióhoz való vizet tartalmaz
Nátrium tartalom: 34 mmol/250 ml

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db, 250 ml infúziós oldatot tartalmazó üveg.
Gyűjtőcsomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Az infúziót egyenletes sebesség mellett, 60 perc alatt kell beadni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Csak egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Első felbontás és/vagy hígítás után az infúziót azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható illetve nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

A maradék oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A Braille írás alkalmazása alól felmentve.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CSOMAGOLÁSA - ÜVEG

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Avalox és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 400 mg/250 ml oldatos infúzió
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]
Moxifloxacin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 db 250 ml-es 400 mg moxifloxacint tartalmazó (hidroklorid formájában) üveg.
1 ml 1,6 mg moxifloxacint tartalmaz hidroklorid formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-kloridot, sósavat (a pH beállítására), nátrium-hidroxidot (a pH beállítására), és injekcióhoz való vizet tartalmaz.
Nátrium tartalom: 34 mmol/250 ml

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 db 250 ml infúziós oldatot tartalmazó üveg.
Gyűjtőcsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Az infúziót egyenletes sebesség mellett, 60 perc alatt kell beadni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Csak egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Első felbontás és/vagy hígítás után az infúziót azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható illetve nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

A maradék oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A Braille írás alkalmazása alól felmentve.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

VÉDŐBEVONAT ÉS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Avalox és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 400 mg/250 ml oldatos infúzió
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]
Moxifloxacin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 db 250 ml-es 400 mg moxifloxacint tartalmazó (hidroklorid formájában) zsák.
1 ml 1,6 mg moxifloxacint tartalmaz hidroklorid formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-kloridot, sósavat (a pH beállítására), nátrium-hidroxidot (a pH beállítására), és injekcióhoz való vizet tartalmaz.
Nátrium tartalom: 34 mmol/250 ml

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db, 250 ml infúziós oldatot tartalmazó zsák

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Az infúziót egyetlen sebesség mellett, 60 perc alatt kell beadni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Csak egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Első felbontás és/vagy hígítás után az infúziót azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható illetve nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

A maradék oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A Braille írás alkalmazása alól felmentve.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

VÉDŐBEVONAT DOBOZA - ZSÁK

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Avalox és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 400 mg/250 ml oldatos infúzió
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]
Moxifloxacin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 db 250 ml-es, 400 mg moxifloxacint tartalmazó (hidroklorid formájában) zsák.
1 ml 1,6 mg moxifloxacint tartalmaz hidroklorid formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-kloridot, sósavat (a pH beállítására), nátrium-hidroxidot (a pH beállítására), és injekcióhoz való vizet tartalmaz.
Nátrium tartalom: 34 mmol/250 ml

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

5 db 250 ml infúziós oldatot tartalmazó zsák.
12 db 250 ml infúziós oldatot tartalmazó zsák.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Az infúziót egyenletes sebesség mellett, 60 perc alatt kell beadni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Csak egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Első felbontás és/vagy hígítás után az infúziót azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható illetve nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

A maradék oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A Braille írás alkalmazása alól felmentve.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Avalox és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 400 mg/250 ml oldatos infúzió

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Hatóanyag: moxifloxacin

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Avalox és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Avalox alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Avalox-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Avalox-ot tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ AVALOX ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Avalox hatóanyaga a moxifloxacin, amely az antibiotikumok fluorokinolonoknak nevezett csoportjába tartozik. Az Avalox úgy hat, hogy a fertőzést okozó baktériumokat elpusztítja, amennyiben ezek a baktériumok érzékenyek a moxifloxacinra.

Az Avalox az alább felsorolt bakteriális fertőzések kezelésére szolgál felnőtteknél:

- közösségben szerzett tüdőgyulladás (pneumonia)
- bőr- és mély lágyrész fertőzések

2. TUDNIVALÓK AZ AVALOX ALKALMAZÁSA ELŐTT

Kérdezze meg kezelőorvosát, amennyiben nem biztos abban, hogy Ön az alábbi betegcsoportok valamelyikébe tartozik.

Ne alkalmazza az Avalox-ot

- ha allergiás (túlérzékeny) a moxifloxacin hatóanyagra, egyéb kinolon típusú antibiotikumokra vagy az Avalox egyéb összetevőjére (lásd 6. pont *További információk*);
- terhesség vagy szoptatás alatt.
- gyermekeknél és növekedésben lévő serdülőknél.
- ha kinolon antibiotikumok szedésével kapcsolatosan Önnek volt már korábban az inakat érintő betegsége vagy elváltozása (lásd még *Az Avalox fokozott elővigyázatossággal alkalmazható, és a 4. Lehetséges mellékhatások* pontot).
- bizonyos veleszületett vagy a későbbiekben kialakult elektrokardiogram (EKG, a szív elektromos működésének vizsgálata) elváltozásnál;
- a sóháztartás zavaraiiban, különösen alacsony kálium vérszint esetén (hipokalémia), amelyek helyreállítása jelenleg kezeléssel nem valósult meg;
- erősen lelassult szívverés (bradikardia) esetén;
- ha gyenge a szíve (szívelégtelenség);

- ha kórtörténetében szívritmuszavarok (aritmiák) fordultak elő.
- ha Ön olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek bizonyos kóros EKG elváltozásokat okoznak (lásd *A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek* pontot).
- ha Önnek súlyos májbetegsége van, vagy ha a májenzimértékei (az ún. transzaminázok) a normálérték felső határának ötszörösét is meghaladják.

Az Avalox fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Az Avalox első alkalmazása előtt figyeljen a következőkre

- Az Avalox átmenetileg megváltoztathatja a szív EKG-ját, ami nagyon ritkán a szívritmus életveszélyes zavaraihoz vezethet. Ha Ön nő vagy idős beteg, akkor különösen érzékeny lehet az EKG változásokra. Amennyiben a szívizom vérrellátása az Ön esetében gátolt, akkor az Avalox alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, mert ez fokozhatja a szívritmus zavarok kockázatát.
- Ha Ön egyidejűleg a vér káliumszintjét csökkentő gyógyszert is szed, akkor az Avalox alkalmazása előtt tájékoztassa erről kezelőorvosát, mert ez fokozhatja a szívritmuszavarok kockázatát.
- Ha szívdobogás érzése jelentkezne, vagy szívverését szabálytalannak érzi a kezelés időtartama alatt, akkor hagyja abba az Avalox alkalmazását és azonnal értesítse kezelőorvosát.
- Ha epilepsziában vagy olyan betegségben szenved, ami nagy valószínűséggel vált ki Önnél görcsrohamot, mondja el orvosának, mielőtt beadják Önnek az Avalox-ot. - Ha Ön miaszténia gráviszban szenved, akkor az Avalox alkalmazásával tünetei rosszabbodhatnak. Amennyiben úgy gondolja, hogy érintett, haladéktalanul közölje orvosával.
- Ha Önnek vagy családjában bárkinek glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiánya van (ritka öröklődő megbetegedés) tájékoztassa erről kezelőorvosát, aki el fogja dönteni, hogy az Avalox alkalmas-e az Ön kezelésére.

Az Avalox kezelés alatt figyeljen a következőkre

- A dózis és az infúzió beadási sebességének emelésével a szív működési zavarok kockázata is növekedhet.
- Az Avalox-ot csak intravénásan (vénán keresztül) szabad beadni, nem szabad artériába adni.
- Egyes esetekben súlyos és hirtelen kialakuló allergiás reakciók léphetnek fel (akár anafilaxiás reakció/sokk) esetleg már az első adag után, olyan tünetekkel mint a mellkasi nyomásérzés, szédülésérzés, émelygés, ájulás körüli érzés, vagy felálláskor tapasztalt szédülés. Ha ez megtörténik, akkor az Avalox infúziós kezelést azonnal meg kell szakítani.
- Az Avalox gyorsan kialakuló és súlyos májgyulladást okozhat, amely akár az életet veszélyeztető májelégtelenséghez is vezethet (a halálos kimenetelű eseteket is beleértve, lásd még a 4. *Lehetséges mellékhatások* pontot). Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha hirtelen rosszul érzi magát vagy a felsorolt tünetek valamelyikét észleli: a szemfehéreje besárgulása, sötét vizelet, bőrvizketés, vérzésre való hajlam, gondolkodási zavarok, vagy álmatlanság.
- Amennyiben bőrreakciót, hólyagosodást és/vagy hámlást és/vagy nyálkahártya reakciókat tapasztal (lásd a 4. *Lehetséges mellékhatások* pontot), akkor haladéktalanul forduljon orvosához, mielőtt folytatná a kezelést.
- Hasmenés léphet fel az antibiotikumok használata kapcsán, beleértve az Avalox-ot is. Ha ez súlyossá és folyamatossá válik, vagy ha vért, vagy nyákot látna a székletében, azonnal hagyja abba az Avalox alkalmazását és vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.
Ne vegyen be bélmozgást gátló gyógyszert!
- Ha Ön idősebb, és veseproblémái vannak, nagyon figyeljen arra, hogy elegendő folyadékot fogyasszon, mert a kiszáradás növelheti a veseelégtelenség kialakulásának kockázatát. Különösen idős betegekben, és akkor, ha a beteg egyidejűleg bizonyos gyulladáscsökkentő szereket (kortikoszteroidot) is kap, az Avalox alkalmazása ritkán íngyulladást vagy szakadást okozhat. Az íngyulladás vagy fájdalom első jelére az Avalox alkalmazását azonnal abba kell hagyni, az érintett testrészt nyugalomba kell helyezni, és azonnal értesíteni kell a kezelőorvost.
- Ha látászavara vagy szempanasza jelentkezne az Avalox alkalmazása során, azonnal forduljon szemorvoshoz.

- A kinolon antibiotikumok érzékenyvé tehetik a bőrt a napfényre vagy az UV sugárzásra. Óvakodjon a hosszantartó vagy erős napsugárzástól, és ne használjon szoláriumot és UV lámpát az Avalox-kezelés időtartama alatt.
- A közösségben szerzett tüdőgyulladás (pneumonia) szekvenciális (intravénás, majd szájon át történő) Avalox kezelésére vonatkozóan a tapasztalatok még korlátozottak.
- Súlyos égések, a mélyen fekvő szövetek fertőzései, nagy gennyes fekélyek és a cukorbetegség lábfertőzésével kapcsolatos csontvelőgyulladásal szövődött fertőzések kezelése során az Avalox hatékonyságát még nem igazolták.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Kérjük, közölje orvosával, vagy gyógyszerészével, ha az Avalox alkalmazása mellett Ön más gyógyszert is szed, beleértve azokat a készítményeket is, amelyek vény nélkül kaphatók.

Az Avalox kezelés során figyeljen a következőkre:

- Ha Ön az Avalox-kezelés alatt olyan gyógyszert szed, ami befolyásolja a szív működését, akkor nagyobb az esélye annak, hogy szívritmusa megváltozik. Éppen ezért az Avalox-kezelés alatt ne szedje a következő gyógyszereket: szívritmust szabályozó gyógyszerek (pl. a kinidin, hidrokinidin, dizopiramid, amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid), egyes elmebetegségek kezelésére használt szerek (neuroleptikumok – pl. fenotiazin, pimoizid, szertindol, haloperidol, szultoprid), bizonyos depresszió elleni szerek (triciklikus antidepresszánsok), egyes kórokozó elleni szerek (pl. sparfloxacín, intravénás eritromicin, pentamidin, antimaláriás szerek, különösen a halofantrin), bizonyos allergiás tünetek kezelésére használt gyógyszerek (antihisztaminok pl. terfenadin, asztemizol, mizolasztin), és egyéb gyógyszerek (pl. ciszaprid, intravénás vinkamin, bepridil és difemanil).
- Különös óvatosságra van szükség, ha Ön egyidejűleg a vér kálium-szintjét csökkentő vagy lassú szívverést okozó gyógyszert is szed, mert ezek is fokozhatják a súlyos szívritmuszavarok kockázatát az Avalox alkalmazása során.
- Ha Ön jelenleg is szed – szájon át – véralvadást gátló gyógyszert (pl. warfarint), szükségessé válhat, hogy rendszeresen ellenőrizze az Ön véralvadási idejét.

Az Avalox egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az Avalox hatását nem befolyásolják az ételek, beleértve a tejtermékeket is.

Terhesség és szoptatás

Nem alkalmazza az Avalox-ot, ha terhes vagy szoptat.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Avalox szédülést vagy kábultságot okozhat, esetleg rövid ideig tartó ájulás is előfordulhat. Ha ilyet érez, ne vezessen, és ne kezeljen gépeket.

Fontos információk az Avalox egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer 787 mg (kb. 34 mmol) nátriumot tartalmaz adagonként. Ha Önnek fokozott figyelmet kell fordítania sófogyasztására, kérjük, hogy azonnal közölje ezt kezelőorvosával.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI AZ AVALOX-OT

Az Avalox-ot mindig egy orvos vagy az egészségügyi személyzet más tagja fogja beadni.

A gyógyszer szokásos adagja felnőtteknek: naponta 1 üveg / **zsák**).

Az Avalox intravénás kezelésre szolgál. Orvosának gondoskodnia kell arról, hogy az infúzió egyenletesen, 60 perc alatt folyjon le.

Időseknél és alacsony testsúlyú betegeknél, vagy vesebetegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Orvosa fog határozni arról, hogy mennyi ideig részesül Avalox-kezelésben. Egyes esetekben orvosa a kezelést Avalox infúzióval kezdheti, majd Avalox tablettával folytathatja.

A kezelés időtartama egyfelől a fertőzés fajtájától, másfelől a kezelés eredményességétől függ, de az ajánlott kezelési időtartamok általában:

- közösségben szerzett tüdőgyulladás (pneumónia) 7-14 nap
A legtöbb pneumónia miatt kezelt beteg 4 nap infúziós kezelés után Avalox tablettára tért át.

- bőr- és mély lágyrész fertőzések 7-21 nap

A komplikált bőr- és lágyrész fertőzésben szenvedő betegek átlagos intravénás kezelési ideje kb.6 nap volt, a teljes kezelés pedig (infúzió, majd tablettá) 13 napig tartott.

Nagyon fontos, hogy a kúrát ne szakítsa félbe, még akkor sem, ha néhány nap múlva jobban érzi magát. Ha túl korán abbahagyja a gyógyszer alkalmazását, akkor lehetséges, hogy a fertőzés nem gyógyul meg tökéletesen, vagy visszatér, valamint állapota ismét romolhat, másfelől antibiotikummal szemben rezisztens (ellenálló) baktériumok alakulhatnak ki.

Az ajánlott adagot és a kezelés időtartamát nem szabad túllépni. (lásd 2. pont *Tudnivalók az Avalox alkalmazása előtt, Az Avalox fokozott elővigyázatossággal alkalmazható...*).

Ha az előírtnál több Avalox-ot kapott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok Avalox-ot kaptott, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.

Ha kimaradt egy adag Avalox

Ha úgy gondolja, hogy kimaradt egy adag Avalox, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja az Avalox alkalmazását

Ha túl korán megszakítja a kezelést, lehetséges, hogy fertőzése nem fog tökéletesen meggyógyulni. Feltétlenül forduljon kezelőorvosához ha abba szeretné hagyni az Avalox infúzió alkalmazását vagy az Avalox tablettá szedését a kúra befejezése előtt.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer esetén, az Avalox alkalmazása mellett is fordulhatnak elő mellékhatások, noha nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Avalox adása mellett a következő mellékhatások előfordulását figyelték meg. A lehetséges mellékhatások gyakoriságának a beosztása a következők alapján történt:

Nagyon gyakori	10 betegből 1-nél többet érint
Gyakori:	100 betegből 1-10 beteget érint
Nem gyakori:	1000 betegből 1-10 beteget érint
Ritka:	10000 betegből 1-10 beteget érint
Nagyon ritka:	10000 betegből 1-nél kevesebb beteget érint
Nem ismert:	a gyakoriság nem becsülhető meg a rendelkezésre álló adatokból

Fertőző betegségek

Gyakori: ellenálló baktériumok vagy gombák, pl.Candida által okozott szájüregi vagy hüvelyi fertőzések

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

Nem gyakori:	alacsony vörösvérsejtszám, alacsony fehérvérsejtszám, ezen belül az egyik fehérvérsejt-fajta számának (neutrofilek) csökkenése, a véralvadáshoz szükséges vérlemezkék (trombociták) csökkenése vagy megszorodása, az egyik speciális fehérvérsejt-fajta (eozinofilek) számának megszorodása, csökkent véralvadás
Nagyon ritka:	fokozott véralvadás

Allergiás reakciók

Nem gyakori:	allergiás reakció
Ritka:	súlyos, hirtelen fellépő generalizált allergiás reakció, beleértve a nagyon ritkán életet veszélyeztető sokkot (pl. a légzési nehézségek, vérnyomásesés, szapora pulzus), allergiás reakció következtében fellépő duzzanat (beleértve a légutak akár életet is veszélyeztető duzzanatát)

Laboratóriumi eltérések

Nagyon ritka:	vérzsírszint emelkedés
Ritka:	vércukorszint emelkedés, a vér húgysav tartalmának emelkedése

Pszichés zavarok

Nem gyakori:	feszültségérzés, nyugtalanság
Ritka:	hullámzó érzelmi állapot, depresszió (nagyon ritka esetben önveszélyességhez vezethet), hallucináció
Nagyon ritka:	személyiség elvesztése, elmezavar (ami potenciálisan önveszélyességhez vezethet)

Idegrendszeri betegségek

Gyakori:	fejfájás, szédülés
Nem gyakori:	bizsergés, tűszúrásszerű-érzés és/vagy érzésvesztés, az ízérzés megváltozása(nagyon ritkán az ízérzés elvesztése), zavartság, alvászavarok (álmatlanság), szédülés, aluszékonyság
Ritka:	bőrérzékenység károsodása, az ízérzés zavara, (esetleg elvesztése), szokatlan álmok, egyensúlyzavarok, rossz koordinációs készség (a szédülés következtében), görcsök, a koncentrációs készség zavara, beszédzavarok, az emlékezőképesség részleges vagy teljes elvesztése.
Nagyon ritka:	bőrérzékenység fokozódása

Szembetegségek

Nem gyakori:	látási zavarok, beleértve a kettős látást és a homályos látást is
--------------	---

Fül és labirintus betegségei

Ritka:	fülcsengés, fülzúgás
--------	----------------------

Szívbetegségek

Gyakori	A szív elektromos aktivitásának (EKG) változása káliumhiányos betegeknel
Nem gyakori	A szív elektromos aktivitásának (EKG) változása, szívdobogásérzés, szabálytalan és gyors szívverés-érzés, súlyos szívritmuszavar, angina pectorisz, kipirulás
Ritka	kórosan gyors szív működés, eszméletvesztés, magas vérnyomás, alacsony vérnyomás
Nagyon ritka	nem specifikus kóros szívritmus, szabálytalan szív működés (Torsade de point) szív megállás (lásd a 2. pontot)

Légzőrendszeri betegségek

Nem gyakori

nehézlégzés, beleértve az asztmás tüneteket is

Emésztőrendszeri betegségek

Gyakori

hányinger, hányás, gyomor-, és hasi fájdalmak, hasmenés

Nem gyakori

étvágytalanság, felfúvódás és székrekedés, emésztési zavarok, gyomorégés, a gyomor gyulladásos állapota, bizonyos emésztő enzimek felszaporodása a vérben (amiláz)

Ritka

Nyelési nehézség, a száj nyálkahártyájának gyulladása, súlyos hasmenés, amely vért és/vagy nyákot tartalmaz (antibiotikummal összefüggésbe hozható vastagbélgyulladás), amely nagyon ritka esetekben akár életveszélyes szövődeményekkel is járhat

Májbetegségek

Gyakori

speciális májenzimek felszaporodása a vérben (transzaminázok)

Nem gyakori

károsodott májfunkció (beleértve egy speciális májenzim szintjének megemelkedését a vérben (LDH)), a szérium bilirubin-szint emelkedése, speciális májenzim emelkedés (gamma-GT és/vagy alkalikus foszfatáz)

Ritka

sárgaság (a szemén vagy a bőrön), májgyulladás

Nagyon ritka

Súlyos, gyorsan kialakuló (fulmináns) májgyulladás, amely potenciálisan életveszélyes májelégtelenséghez is vezethet.(beleértve a halálos kimenetelű eseteket is)

Bőrbetegségek

Nem gyakori

bőrviszketés, bőrkiütés, csalánkiütés és száraz bőr

Nagyon ritka

Potenciálisan életveszélyessé váló toxikus epidermális nekrolízis (Stevens- Johnson szindróma, melynek jellemzői a bőrön és a száj-, az orr-, esetleg a hímvessző- vagy a hüvely nyálkahártyáján fájdalmas hólyagok)

Váz-, izom- és kötőszöveti betegségei

Nem gyakori

ízületi fájdalom, izomfájdalom

Ritka

ínfájdalom az ín duzzanatával (íngyulladás), izomgörcsök, izommerevség

Nagyon ritka

ínszakadás, ízületi gyulladás, az izmok merevsége, a miaszténia
grávisz tüneteinek fokozódása

Vesebetegségek

Nem gyakori

kiszáradás

Ritka

vesekárosodás (beleértve speciális laboratóriumi vizsgálati eredmények módosulását, mint a maradék nitrogén és a szérum kreatinin emelkedése), veseelégtelenség

Általános tünetek

Nem gyakori

rossz közérzet, (gyengeség vagy fáradékonyság), fájdalom, pl. a hát, a láb, a mellkas, a medence és a végtagok fájdalmai, izzadás

Ritka

duzzadás (kéz, láb, ajak, bokák, száj, gége)

Az infúzió beadási helyén

Gyakori

gyulladás vagy fájdalom az infúzió beadási helyén

Nem gyakori

a véna gyulladása

Az alábbi mellékhatásokat figyelték meg viszonylag gyakrabban az intravénás kezelésben részesülő betegekben:

Gyakori	Egyes speciális májenzimek szintjének emelkedése (gamma-GT)
Nem gyakori	Kórosan gyors szívverés, alacsony vérnyomás, duzzanatok (a kezek, lábak, bokák, ajkak, a száj, a torok), súlyos hasmenés, amely vért, és /vagy egyéb szöveteket tartalmaz (antibiotikummal összefüggő vastagbélgyulladás), amely nagyon ritka esetekben életet veszélyeztető szövődeményekkel járhat, görcsök, hallucináció, vesekárosodás (beleértve speciális laboratóriumi vizsgálati eredmények módosulását, mint a maradék nitrogén és a szérum kreatinin emelkedése) veseelégtelenség.

Egyéb fluorokinolonokkal folytatott kezelés során a következő, az Avalox szedésekor sem kizárható, mellékhatások fordulhatnak elő: múltó látáskiesés, emelkedett szérum nátrium-szint, emelkedett kalcium-szint a vérben, a vörösvérsejtek fokozott lebomlása, izomsejt-károsodással járó izomreakciók, a bőr fokozott fényérzékenysége a napsütésre vagy az UV fényre.

Ha úgy érzi, hogy valamilyen mellékhatásban szenved, különösen, ha azok közül bármelyik súlyossá válik, vagy, ha olyan mellékhatást észlel, ami nincsen feltüntetve ebben a betegájékoztatóban, kérjük, forduljon haladéktalanul kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, hogy tanácsot kérjen, mielőtt a következő adag gyógyszert megkapná.

5. HOGYAN KELL AZ AVALOX-OT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A gyógyszert csak a csomagoláson feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni.

Hűtőszekrényben nem tárolható illetve nem fagyasztható.

Az első felbontás és/vagy hígítás után az infúziót azonnal fel kell használni.

Ez a készítmény egyszeri kezelésre szolgál. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. Hűvös helyen tárolva kicsapódás jelentkezhet, ami azonban szobahőmérsékleten feloldódik. Ne használja fel az oldatot, ha abban bármilyen látható részecske van, vagy ha az oldat zavaros.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősségi váltó gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Avalox?

- Az aktív hatóanyag a moxifloxacin. Minden üveg /zsák 400 mg moxifloxacint tartalmaz (hidroklorid formájában). 1 ml oldat 1,6 mg moxifloxacint tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Segédanyagok: nátrium-klorid, sósav (a pH beállítására), nátrium-hidroxid (a pH beállítására), injekcióhoz való víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Avalox tiszta, sárga oldatos infúzió.

Az Avalox 250 ml-es infúziós üvegekbe van csomagolva, lepattintható chlorobutyl védőlap zárja le. Az üveg egyszeres és ötszörös kiszerezésben kapható.

Az Avalox 250 ml-es infúziós poliolefin zsákokba van csomagolva, polipropilén és alumínium fólia védőbevonattal ellátva. A zsákok ötszörös és 12-szeres kiszerezésben kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

Ausztria:	Avalox
Belgium:	Avalox
Ciprus:	Avalox
Csehország:	Avalox
Dánia:	Avalox
Észtország:	Avalox
Finnország:	Avalox
Franciaország:	Izilox
Németország:	Avalox
Görögország:	Avalox
Magyarország:	Avalox
Írország:	Avalox
Olaszország:	Avalox
Lettország:	Avalox
Litvánia:	Avalox
Luxemburg:	Avalox
Málta:	Avalox
Hollandia:	Avalox
Lengyelország:	Avalox
Portugália:	Avalox
Szlovákia:	Avalox
Szlovénia:	Avalox
Spanyolország:	Muzolil
Svédország:	Avalox
Egyesült-Királyság:	Avalox

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma:

Az alábbi információk az orvosoknak és egyéb egészségügyi dolgozóknak szólnak:

Az Avalox egy T cső segítségével az alábbi oldatokkal adható együtt:

injekcióhoz való víz, 0,9 %-os nátrium-klorid, 1 mólos nátrium-klorid, 5%, 10%, 40%-os glükóz oldat, 20 %-os xilit oldat, Ringer oldat, nátrium-laktát oldat (Hartmann oldat, Ringer laktát oldat).

Az Avalox-ot nem szabad együtt infundálni egyéb gyógyszerekkel.

Az alábbi oldatok inkompatibilisak az Avalox-szal:

Nátrium-klorid 10%-os és 20%-os oldat.

Nátrium-hidrogén-karbonát, 4,2 % és 8,4 %-os oldat.