

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ, RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė Narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės</u> <u>turėtojas</u>	<u>Paraiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė Forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis</u> <u>(koncentracija)</u>
Austrija	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Austrija		Avelox 400mg - Infusionslösung	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Belgija	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Kipras		Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Graikija	Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Čekijos Respublika		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija	Avelox 400 mg/ 250 ml infuzni roztok	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Danija	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Estija	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Suomija	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Prancūzija		Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex Prancūzija	Izilox 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml

<u>Valstybė Narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės</u> <u>turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė Forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis</u> <u>(koncentracija)</u>
Vokietija	Bayer Vital GmbH Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija		Avalox 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Graikija	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Graikija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Vengrija	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Vengrija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Airija	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road, Dublin 18 Airija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Italija		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija	Avalox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Latvija	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija		Avelox	400mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Lietuva	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Liuksemburgas	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml

<u>Valstybė Narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės</u> <u>turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė Forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis</u> <u>(koncentracija)</u>
Malta	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija		Avalox 400mg/250ml Solution for Infusion	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Nyderlandai	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nyderlandai		Avelox 400 mg/250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Lenkija		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija	Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Portugalija		BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugalija	Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Slovakijos Respublika	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija		AVELOX 400mg/250ml infúzny roztok	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Slovėnija	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Slovėnija		Avelox 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Ispanija		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija	Muzolil	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml

<u>Valstybė Narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės</u> <u>turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė Forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis</u> <u>(koncentracija)</u>
Švedija	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Vokietija		Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml
Jungtinė Karalystė		Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Jungtinė Karalystė	Avelox	400 mg	Infuzinis tirpalas	Vartoti į veną	400 mg / 250 ml

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PALANKIOS
NUOMONĖS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR
PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDIMAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA AVALOX IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

Moksifloksacino hidrochloridas yra sintetinis antibakterinis fluorochinolonų klasės preparatas. Į pirmą kartą 2002 m. pateiktą paraišką dėl intraveninio moksifloksacino patvirtinimo visuomenėje įgytai pneumonijai gydyti buvo įtraukti 550 moksifloksacinu gydytų tiriamųjų duomenys iš dviejų kontroliuojamų klinikinių bandymų, kurie vėliau buvo papildyti 942 tiriamųjų duomenimis iš penkių papildomų visuomenėje įgytos pneumonijos tyrimų. Vaisto komplikuotoms odos ir jos darinių infekcijoms gydyti klinikinio kūrmo planą sudarė du kontroliuojami tyrimai, kuriais remiantis buvo suteiktas patvirtinimas. Intraveninis moksifloksacinas visuomenėje įgytai pneumonijai gydyti buvo patvirtintas dviem etapais – 2002 m. ir 2004 m., taikant savitarpio pripažinimo procedūrą. Intraveninis moksifloksacinas komplikuotoms odos ir jos darinių infekcijoms gydyti 2005 m. buvo patvirtintas visose šalyse, kurios jau buvo patvirtinusios intraveninę formulę visuomenėje įgytai pneumonijai gydyti. Kadangi jokio sutarimo nepasiekta 60-tą kreipimosi procedūros dieną, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) perdavė ją CHMP. Pagrindinis rūpestis buvo tolesnis vartojimo sąlygų apribojimas. Manoma, kad visuomenėje įgytos pneumonijos bei komplikuotų odos ir minkštųjų audinių infekcijų indikacijoms turi būti taikomi tie patys apribojimai, kuriuos CHMP jau patvirtino geriamajam moksifloksacinui, skirtam visuomenėje įgytai pneumonijai gydyti. Po gydymo intraveniniu moksifloksacinu beveik visada vartojamas geriamasis moksifloksacinas, todėl geriamojo moksifloksacino vartojimo apribojimai turėtų būti nurodomi intraveninio preparato charakteristikų santraukoje. CHMP priėmė klausimų sąrašą, kuris buvo išsiųstas pareiškėjui.

Komplikuotų odos ir jos darinių infekcijų gydymas

Pareiškėjas aptarė sisteminio gydymo intraveniniu / geriamuoju moksifloksacinu veiksmingumą ir saugumą gydant komplikuotas odos ir jos darinių infekcijas ir padarė išvadą, kad buvo įrodytas ne mažesnis jo veiksmingumas, ir kad klinikiniai tyrimai bei saugumo duomenys po pateikimo rinkai nerodo, kad moksifloksacinu gydytiems pacientams grėstų didesnė sergamumo rizika, įskaitant sergamumą širdies ir kepenų ligomis, nei pacientams, gydomiems lyginamaisiais antibiotikais. CHMP atkreipė dėmesį į pareiškėjo atsakymą, bet nusprendė, jog duomenys rodo, kad moksifloksacinas greičiausiai nėra toks pat veiksmingas kaip lyginamoji terapija. Be to, apatinė 95 % pasikliautinojo intervalo riba pradinių analizių metu viršijo arba buvo arti -10 %, o tai patvirtina nuomonę, kad intraveninis / geriamasis moksifloksacinas nėra geriausias vaistas komplikuotoms odos ir jos darinių infekcijoms gydyti. Rezultatai pagal patogenus neatskleidė jokių nerimą keliančių skirtumų tarp gydymo metodų. Tačiau buvo įtarimų, kad moksifloksacinas gali būti ne toks veiksmingas prieš anaerobus, ir tai gali sietis su nepastoviu veikimu *in vitro* prieš anaerobų rūšis. Ypač svarbu, kad atsako dažnis gydant stafilokokines infekcijas buvo panašus visų lyginamų vaistų atveju, kaip ir gydant sąlyginai nedidelį A grupės streptokokinių infekcijų skaičių. Apskritai CHMP mano, jog intraveninio / geriamojo moksifloksacino veiksmingumo duomenys nedaro ypatingo įspūdžio, ir į šį faktą reikia atsižvelgti vertinant saugumo duomenis, kurie aptariami toliau. CHMP mano, kad intraveninio / geriamojo moksifloksacino naudos ir rizikos santykis gydant komplikuotas odos ir jos darinių infekcijas yra palankus tik apribojus vartojimo indikaciją.

Pareiškėjas pateikė dviejų tyrimų rezultatus, darydamas išvadą, kad bakteriologinis atsakas į moksifloksaciną neprieštaravo klinikiniam atsakui, ir kad moksifloksacino bakterijų išnaikinimo rodikliai rodė abiejų tyrimų rezultatų tarpusavio nuoseklumą. Tačiau CHMP laikėsi savo nuomonės, pareiškdamas, kad klinikinis ir mikrobiologinis atsakas rodo, jog intraveninis/geriamasis moksifloksacinas nėra vienas tinkamiausių vaistų komplikuotoms odos ir jos darinių infekcijoms gydyti.

Pareiškėjas aptarė nuoseklaus gydymo intraveniniu / geriamuoju moksifloksacinu saugumo apžvalgą bendrai, ir konkrečiai vartojant jį komplikuotoms odos ir jos darinių infekcijoms gydyti, bei išanalizavo nuoseklaus gydymo intraveniniu / geriamuoju moksifloksacinu klinikinių tyrimų (bendro saugumo ir vartojant komplikuotų odos ir jos darinių infekcijų gydyti) duomenis apie kepenų sutrikimų dažnį, ir pareiškė, kad nebuvo rasta skirtumų kepenų sutrikimų ir nepageidaujamų reakcijų į

vaistą atžvilgiu tarp pacientų, vartojusių moksifloksaciną, ir tų, kurie vartojo lyginamuosius vaistus. Spontaninių nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų apie sunkius „galimai su vaisto vartojimu susijusius kepenų sutrikimus“ bendra apžvalga parodė, kad rimti moksifloksacino sukelti kepenų sutrikimai buvo labai reti, nenusipėjami ir neįprasti, ir kad intraveninio moksifloksacino naudos ir rizikos santykis išliko nepakitęs. Buvo pateikta vaisto saugumo širdžiai nuoseklaus gydymo intraveniniu / geriamuoju moksifloksacinu klinikinių tyrimų (bendro saugumo ir vartojant komplikotą odos ir jos darinių infekcijų gydyti) metu analizė ir gydymo metu atsiradusių nepageidaujamų reiškinių – aritmijos surogatinių žymeklių – dažnio apžvalga. Tada pareiškėjas aptarė spontaninių nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų apie „QT/QT_c intervalo pailgėjimą“ ir „polimorfinę skilvelių tachikardiją“ (pranc. „Torsade de Pointes“) gydant tik intraveniniu arba nuosekliai intraveniniu / geriamuoju moksifloksacinu bendrą apžvalgą. Pareiškėjas padarė išvadą, kad, palyginus pranešimų apie galimai su vaisto vartojimu susijusius kepenų sutrikimus skaičių ir dažnį, skirtumų tarp moksifloksacino ir lyginamojo vaisto nėra. Širdies ir kepenų sutrikimų dažnis buvo panašus, o po vaisto pateikimo į rinką atlikti stebėjimo tyrimai ir spontaninių nepageidaujamų reiškinių stebėjimas nerodo, kad intraveninio / geriamojo moksifloksacino vartojimas būtų susijęs su žymiai didesne rizika atsirasti kepenų ar širdies sutrikimams nei taikant standartinę terapiją. Pareiškėjas patvirtino apribojimą, pagal kurį moksifloksacinas gali būti vartojamas komplikotoms odos ir jos darinių infekcijoms gydyti tik kaip antros eilės vaistas, ir įtraukė jį į 4.4 skyrių kartu su įspėjimu dėl meticiliniui atsparaus *Staphylococcus aureus*. Buvo priimta tokia formuluoė:

„Komplikotoms odos ir jos darinių infekcijoms gydyti tik jei nusprendžiama, jog netinka vartoti antibakterinius preparatus, kurie paprastai rekomenduojami pradiniam šios infekcijos gydymui (žr. 4.4 skyrių)“.

Visuomenėje įgytos pneumonijos gydymas

CHMP nuomone, intraveninio moksifloksacino vartojimas visuomenėje įgytai pneumonijai gydyti turi būti apribotas taikant tą pačią formuluoė kaip ir komplikotą odos ir jos darinių infekcijų indikacijai. CHMP paprašė pareiškėjo išsamiau aptarti šį klausimą. Pareiškėjas nuodugniai aptarė moksifloksacino pranašumus gydant visuomenėje įgytą pneumoniją, kai ja sergantiems pacientams reikalinga pradinė intraveninė terapija, ir pateikė duomenis iš intraveninio / geriamojo moksifloksacino veiksmingumo ir jo saugumo kepenims klinikinių tyrimų bei iš intraveninio / geriamojo moksifloksacino saugumo širdžiai tyrimų. Pareiškėjas padarė išvadą, kad moksifloksacinas sustiprina veikimą prieš penicilinui ir makrolidams jautrias ir atsparias *Streptococcus pneumoniae* atmainas, yra aktyvus prieš patogenus, siejamus su atipine pneumonija, ir sistemingai veiksmingas gydant hospitalizuotus pacientus, kuriems reikalinga pradinė intraveninė terapija. Pareiškėjas taip pat tvirtino, jog daugėja įrodymų, kad moksifloksacinas turi geriausius farmakokinetinius ir farmakologinius saugumo duomenis, kurių dėka galima išvengti atsparių padermių selekcijos tarp šiuo metu Europoje tiekiamų respiracinių fluorochinolonų. Iš viso buvo pateikti 6 visuomenėje įgytos pneumonijos gydymo vartojant intraveninius / geriamuosius vaistus tyrimai, tačiau iš tyrimų gautų duomenų apibendrinimas laikytas netinkamu, ir apskritai duomenys rodė, kad moksifloksacinas gali būti ne toks geras, palyginus su labai geru lyginamojo gydymo režimu. Nors aiškių priežasčių atmesti visuomenėje įgytos pneumonijos indikaciją nebuvo, CHMP nusprendė, kad anaipol įspūdžio nedarančius duomenis reikia pasverti atsižvelgiant į saugumo problemas. CHMP mano, jog, vertinant bendrą naudos ir rizikos santykį, reikia atsižvelgti į moksifloksacino (intraveninio, geriamojo ir intraveninio / geriamojo) saugumo duomenų visumą, todėl geriamojo moksifloksacino saugumo duomenų aprašymas taikytinas intraveniniam moksifloksacinui, papildomai numatant, kad farmakokinetinių duomenų ir tų pacientų, kuriems reikalingas pradinis intraveninis gydymas, bei jų infekcijos charakteristikų skirtumas gali padidinti su sisteminiu gydymu susijusią riziką. CHMP manė, kad moksifloksacino poveikis QT_c intervalui rodo koncentracijos plazmoje ir QT_c intervalo tarpusavio ryšį. Iš pirmųjų dviejų visuomenėje įgytos pneumonijos tyrimų surinkti duomenys rodo, kad pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas intraveniniu moksifloksacinu, žymaus QT_c intervalo pailgėjimo tikimybė buvo didesnė. Vertinant visuomenėje įgytos pneumonijos tyrimų su elektrokardiografijos duomenimis rezultatus, už QT_c intervalo ribų išeinančių verčių analizė parodė sistemingai per didelę moksifloksacino keliamą riziką. Tai, kad yra įmanomi sergamumo keliomis ligomis atvejai, nekeičia fakto, kad intraveninio moksifloksacino vartojimas kėlė per didelę riziką, palyginti su lyginamaisiais vaistais, taip pat tyrimo su pagyvenusiais žmonėmis metu. CHMP pripažįsta, jog tai, kad vaistas pailgina QT_c intervalą, nebūtinai reiškia, kad jis kelia didesnę nepageidaujamų širdies reakcijų į

vaistą, įskaitant aritmijas, riziką. Tačiau, įvertinus pareiškėjo pateiktus duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą ir saugumą širdžiai, buvo rasta klinikinių nepageidaujamų reiškinių dažnio skirtumų tarp dviejų gydymo grupių: šiuos nepageidaujamus reiškinius galima laikyti QTc intervalo pailgėjimo surogatiniais žymekliais, kadangi moksifloksacino grupėje buvo pastebėtas didesnis skilvelių tachikardijos ir širdies sustojimo dažnis. Be to, po pateikimo į rinką surinkti duomenys rodo, kad reikšmingų ir sunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistą, susijusių su QTc intervalo pailgėjimu, pasitaiko. Po pateikimo į rinką surinkti duomenys taip pat rodo, kad pacientams buvo skiriama moksifloksacino, neatsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje pateiktas kontraindikacijas ir įspėjimus, o tai tik sustiprino įsitikinimą, kad šios preparato charakteristikų santraukoje nurodytos atsargumo priemonės vargu ar reikšmingai pakeis gydytojų ir pacientų elgesį. Tai, kad moksifloksacinui būdingas aktyvus metabolizmas, sukėlė susirūpinimą dėl jo toksinio poveikio kepenims. Spontaninių pranešimų intraveninio / nuoseklaus gydymo atveju gaunama daugiau nei vartojant geriamąjį moksifloksaciną, ir pareiškėjo argumentas, jog taip yra dėl to, kad intraveniniu / geriamuoju moksifloksacinu gydomiems pacientams būdingas didesnis sergamumo fonas nei gydomiems tik geriamuoju moksifloksacinu, gali būti priimtas iš dalies. Tačiau tokie duomenys gali rodyti, kad intraveninė formulė iš tiesų kelia per didelę toksinio poveikio kepenims riziką. Kalbant apie nepageidaujamų kepenų reakcijų į vaistą riziką, susijusią su intraveninio / geriamojo moksifloksacino vartojimu, didesnis sergamumo fonas ir klinikinis stebėjimas gali iš dalies paaiškinti, kodėl gaunama daugiau spontaninių pranešimų, tačiau tikėtina, kad tai susiję su didesniu intraveninės vaisto formulės biotinkamumu. Duomenys rodo, kad moksifloksacinas kelia bent du kartus didesnę stipraus toksinio poveikio kepenims riziką nei lyginamieji vaistai, ir CHMP mano, kad šių rizikos apskaičiavimų nuoseklumas yra stiprus padidintos toksinio poveikio kepenims rizikos požymis, dėl to moksifloksacinas neturėtų būti vartojamas pagal siūlomas indikacijas kaip pirmos eilės vaistas. Taigi intraveninio / geriamojo moksifloksacino veiksmingumo gydant visuomenėje įgytą pneumoniją ir komplikuotas odos ir jos darinių infekcijas duomenys laikomi pakankamais, bet nelabai įtikinamais, ir rodo, kad intraveninis / geriamasis moksifloksacinas nėra vienas tinkamiausių gydymo metodų nė vienai iš minėtų indikacijų. CHMP nesutinka su argumentu, kad preparato naudos ir rizikos santykis pacientams, kuriems reikalingas pradinis intraveninis gydymas, skiriasi, nes galima teigti, kad šiems pacientams gresia net didesnė rizika patirti nepageidaujamų reakcijų į vaistą.

Pareiškėjas, atlikęs sistemingą literatūros apžvalgą, pateikė atitinkamų bakterijų rūšių jautrumo moksifloksacinui stebėjimo santrauką. Šie duomenys nerodė, kad jautrumas moksifloksacinui būtų labiau sumažėjęs, todėl pareiškėjas padarė išvadą, kad atitinkamų rūšių jautrumas buvo teisingai nurodytas preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriuje be jokių reikšmingų tendencijų ar pokyčių. Pareiškėjas taip pat aptarė galimybę vykdyti stebėjamą Europos lygmeniu, siūlydamas įgyvendinti kasmetinį stebėjimo planą, kad būtų galima rinkti duomenis apie mažiausią slopinamąją moksifloksacino koncentraciją Europos šalyse. CHMP manė, kad literatūros apžvalgos nebuvo nei pagrįstos, nei naudingos. Bet koks galimas stebėjimo tyrimas turėtų būti kruopščiai suplanuotas, kad kasmet surenkamus duomenis būtų galima daugmaž patikimai palyginti, o pareiškėjo pasiūlymas šio reikalavimo neatitiktų. Jei tokie duomenys būtų reikalingi, pareiškėjas turėtų dirbti su jau vykdomais projektais, tinkamai suplanuotais rinkti patikimus duomenis, kad būtų galima juos panaudoti ateityje.

Pareiškėjas aptarė daugelį QT intervalui įtakos turinčių veiksnių ir pareiškė, kad nors QT_c intervalo pailgėjimas dažnai naudojamas kaip rizikos susirgti skilvelių aritmijomis, pvz., polimorfine skilvelių tachikardija, surogatinis žymeklis, bendro sutarimo, koks QT intervalo pailgėjimo laipsnis turi būti laikomas kliniškai reikšmingu, nėra. Ryšis tarp moksifloksacino koncentracijų ir QT_c intervalo pokyčio buvo ištirtas visuomenėje įgytos pneumonijos ir komplikuočių odos ir jos darinių infekcijų tyrimų metu, ir III fazės tyrimai rodė panašius rezultatus tiek moksifloksacino, tiek lyginamojo vaisto atveju. III–IV fazės klinikinių tyrimų metu širdies sutrikimų, su vaisto vartojimu susijusių širdies sutrikimų ir sunkių širdies sutrikimų dažnis buvo panašus gydant tiek moksifloksacinu, tiek lyginamuoju vaistu. Tai buvo taikytina bendram nepageidaujamų reiškinių dažniui gydymo intraveniniu / geriamuoju moksifloksacinu ir pradinio intraveninio gydymo metu. Intraveninis moksifloksacinas nebuvo siejamas su padidėjusiu nepageidaujamų reiškinių, kurie būtų laikomi su QT_c intervalo pailgėjimu susijusios aritmijos surogatiniais žymekliais, dažniu. Pareiškėjas padarė išvadą, kad, palyginus su kitais preparatais, moksifloksacino vartojimo metu pastebėtas QT_c intervalo pailgėjimas nesukėlė didesnės rizikos susirgti klinikiniais širdies sutrikimais, įskaitant aritmijas.

Pareiškėjas pasiūlė į 4.4 skyrių įtraukti skirsnį apie QT_c intervalą bei tokį lentelėje pateikiamą išpėjamą 4.4 skyriaus pradžioje:

Elektrokardiograma parodė, kad moksifloksacinas kai kuriems pacientams pailgina QT_c intervalą. QT intervalas gali ilgėti didėjant moksifloksacino koncentracijai plazmoje dėl greitos intraveninės infuzijos. Todėl infuzijos trukmė turi būti ne mažesnė nei rekomenduojamos 60 minučių, o 400 mg intraveninė dozė kartą per dieną neturi būti viršyta. Žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius.

Pareiškėjas mano, kad dabar siūlomoje preparato charakteristikų santraukoje pateikiamas pakankamai tikslus išpėjimas dėl pacientų rizikos grupių ir galimos atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš atliekant intraveninio moksifloksacino infuziją. Kalbant apie preparato charakteristikų santraukos 5.2 skyrių, pareiškėjas sutiko išbraukti iš preparato charakteristikų santraukos Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (CLSI) rekomenduojamus disko difuzijos ir mažiausios slopinamosios koncentracijos ribinių verčių kriterijus aerobinių bakterijų atžvilgiu, bet paliko CLSI rekomendacijas dėl anaerobų, kadangi Europos antimikrobinio jautrumo tyrimų komitetas (EUCAST) nėra nustatęs mažiausios slopinamosios koncentracijos ribinių verčių, ir dėl to CLSI standartas yra vienintelis etalonas, kuriuo gali vadovautis gydytojai. CHMP nepritarė pareiškėjo išvadoms, nors lentelėje pateikiamas išpėjimas laikytas tinkamu. 4.4 skyriui siūlomas tekstas buvo sutrumpintas, siekiant padaryti jį aiškesnį.

Kadangi dar nemažai klausimų liko neišsiaiškinta, CHMP priėmė neišspręstų klausimų sąrašą, kuris buvo išsiųstas pareiškėjui. Pareiškėjas pateikė papildomų argumentų visuomenėje įgytos pneumonijos indikacijai pagrįsti.

Veiksmingumas gydant visuomenėje įgytą pneumoniją

Pareiškėjas laikėsi nuomonės, kad šešių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1100 moksifloksacinu gydytų pacientų, metu buvo įrodytas ne mažesnis moksifloksacino veiksmingumas arba pranašumas. Buvo įrodytas moksifloksacino veiksmingumas prieš *Streptococcus pneumoniae* ir patogenus, siejamus su atipine pneumonija, o pareiškėjas taip pat aptarė kompetencijos tinklo CAPNETZ gautus duomenis. Galiausiai pareiškėjas tvirtino, kad didesnis moksifloksacino stiprumas ir pranašesni farmakokinetiniai parametrai leidžia išvengti chinolonams atsparių *Streptococcus pneumoniae* izoliatų selekcijos. CHMP pažymėjo, kad, nors intraveninis moksifloksacinas atitiko nustatytas ne mažesnio veiksmingumo ribas, duomenys rodo, kad jis buvo ne toks geras, palyginus su geriausiais prieinamais gydymo režimais. Be to, atlikti palyginimai laikomi nepakankamai patikimais, o duomenų apibendrinimas netinkamu dėl labai skirtingų lyginamųjų gydymo režimų ir gydomų pacientų populiacijų. Kalbant apie patogenus, siejamus su atipine pneumonija, šiuos duomenis reikia vertinti itin atsargiai. Atsparių pneumokokų padermių paplitimas visoje ES labai skiriasi, ir tai atspindi įvairiose gydymo gairėse, įskaitant poreikį vartoti dideles beta laktaminių antibiotikų dozes, taikyti kombinuotą terapiją arba vartoti fluorochinolonus kai kuriuose regionuose. Nėra klinikinių duomenų, kurie rodytų, kad moksifloksacinas yra aktyvus prieš pneumokokus, nejautrius kitiems fluorochinolonams dėl įgyto atsparumo. Nei CAPNETZ duomenys, nei metaanalizė neparemia išvados, kad moksifloksacinas geresnis už alternatyvius antibiotikus. Remiantis farmakokinetiniais ir farmakodinaminiais duomenimis numatytos prognozės, jog yra sąlyginė tikimybė, kad levofloksacinas ir moksifloksacinas užtikrina atsparumą bakterijoms, yra mokslškai patikimos, bet ne iki galo kliniškai pagrįstos. Aprašytos tendencijos turi būti stebimos daug metų prieš nustatant, kad yra aiškus ryšys tarp kurio nors fluorochinolono vartojimo ir atsparumo modelių, įskaitant mutacijos modelius. Siūloma apribota indikacija nekliudo vartoti moksifloksaciną pradiniam visuomenėje įgytos pneumonijos gydymui, jei tai atitinka vietines, regionines ir nacionalines rekomendacijas. Taigi CHMP pritaria, kad moksifloksacinas gali būti skiriamas visuomenėje įgytai pneumonijai gydyti, tačiau reikia nepamiršti, kad jo saugumas bei naudos ir rizikos santykis buvo pagrindiniai susirūpinimą keliantys klausimai, dėl kurių inicijuota kreipimosi procedūra, todėl į šias aplinkybes turi būti atsižvelgta darant išvadą, kad moksifloksacinas yra pakankamai veiksmingas.

Saugumas gydant visuomenėje įgytą pneumoniją

Pareiškėjas pakartojo, kad stebėti QT_c intervalo pokyčiai nesukėlė didesnės rizikos susirgti klinikiniais širdies sutrikimais. Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 15 000 pacientų, ir tyrimus po vaisto pateikimo į rinką, į kuriuos buvo įtraukta daugiau kaip 90 000 pacientų, pranešimų

apie polimorfinės skilvelių tachikardijos atvejus nebuvo, o gydymo metu atsiradusių sunkių širdies sutrikimų dažnis buvo panašus į lyginamojo vaisto. Pareiškėjas vėl pateikė apibendrintus visuomenėje įgytos pneumonijos gydymo tyrimų duomenis, teigdamas, kad nepageidaujami reiškiniai ir reakcijos į vaistą moksifloksacinu gydytiems pacientams pasireiškėdavo truputį rečiau. Toksikologiniai bandymai nerodė, kad moksifloksacinas turėtų stiprų poveikį kepenims, ir jokios specifinės rizikos susirgti sunkiais kepenų sutrikimais nustatyta nebuvo. Kadangi naujų duomenų pateikta nebuvo, CHMP laikėsi savo ankstesnės nuomonės. Paprastas moksifloksacino ir apibendrintų lyginamųjų vaistų duomenų lyginimas yra klaidinantis dėl taikytų lyginamųjų gydymo režimų įvairovės. Ankstyvas moksifloksacino poveikio QTc intervalui įvertinimas parodė ryšį tarp koncentracijos plazmoje ir QTc intervalo skiriant vaisto sveikiems žmonėms, o QTc intervalas sveikiems pagyvenusiems žmonėms žymiai labiau pailgėdavo pavartojus moksifloksacino nei placebo. Pacientams, gydomiems intraveniniu moksifloksacinu, žymus QTc intervalo pailgėjimas buvo labiau tikėtinas nei gydomiems geriamuoju moksifloksacinu. Pateikti elektrokardiografijos duomenys ir už QTc intervalo ribų išeinančių verčių analizė parodė sistemingai per didelę moksifloksacino keliamą riziką tyrimuose su elektrokardiografijos duomenimis. Kadangi turi būti atsižvelgta į visus nepageidaujamus reiškinius, kurie potencialiai gali būti aritmijų požymiu, pakartotinai išreikštos abejonės dėl toksinio poveikio kepenims. Remdamasis saugumo bei naudos ir rizikos santykio duomenimis, CHMP laikosi nuomonės, kad abiem intraveninio moksifloksacino vartojimo indikacijoms turi būti taikoma ta pati formuluotė kaip ir komplikuočių odos ir jos darinių infekcijų indikacijai.

Pareiškėjas pateikė žodinį paaiškinimą 2009 m. gegužės mėn. CHMP susirinkime, kurio metu jis pakartojo anksčiau raštiškuose atsakymuose išdėstytus argumentus ir duomenis. CHMP laikėsi ankstesnės nuomonės. Be to, pareiškėjo buvo paprašyta išipareigoti pakeisti moksifloksacino tablečių preparato charakteristikų santrauką, kad būtų galima ją suderinti su intraveninės formulės preparato charakteristikų santrauka ir patikslinti, kad tabletes galima vartoti įvairaus sunkumo komplikuotoms odos ir jos darinių infekcijoms bei visuomenėje įgytai pneumonijai gydyti tik jeigu intraveninė terapija jau žymiai pagerino paciento būklę tiek, kad nusprendžiama, jog galima pereiti prie gydymo geriamuoju moksifloksacinu. CHMP susitarė dėl būsimos formuluotės ir nurodė ją pareiškėjui.

Taigi CHMP laikosi nuomonės, kad moksifloksacino veiksmingumas vartojant jį pagal dvi siūlomas indikacijas nedaro ypatingo išpūdžio. Keliais atvejais apatinis 95 % pasikliautinojo intervalo režis ties gydymo skirtumais atskiruose tyrimuose buvo arti ribos, pasitaikė atvejų, kai moksifloksacino parametrai buvo pastebimai prastesni, palyginus su lyginamųjų vaistų parametrais. Moksifloksacinas nėra pranašesnis už patvirtintus fluorochinolonus gydant pagal siūlomas indikacijas, išskyrus pranašumą ciprofloksacino atžvilgiu gydant visuomenėje įgytą pneumoniją (dėl natūraliai mažo ciprofloksacino aktyvumo prieš *Streptococcus pneumoniae*). Visų pirma, nėra klinikinių įrodymų, kurie paremtų teiginį, kad moksifloksacinas gali išlikti aktyvus prieš organizmus, įgijusius sumažėjusį jautrumą kitiems fluorochinolonams. Nors veiksmingumo duomenys yra pakankami moksifloksacino vartojimui pagal visuomenėje įgytos pneumonijos indikaciją pagrįsti, jie rodo, kad moksifloksacinas gali būti ne toks geras vaistas, palyginus su alternatyviais gydymo režimais.

PALANKIOS NUOMONĖS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDIMAS

Taigi CHMP nusprendė, kad intraveninio moksifloksacino vartojimo visuomenėje įgytai pneumonijai ir komplikuotoms odos ir minkštųjų audinių infekcijoms gydyti sąlygos turi būti suformuluotos taip:

[Moksifloksacino] 400 mg infuzinis tirpalas skiriamas gydant:

- visuomenėje įgytą pneumoniją,
- komplikuotas odos ir jos darinių infekcijas.

Moksifloksaciną galima vartoti tik tada, kai nusprendžiama, jog netinka vartoti antibakterinius preparatus, kurie paprastai rekomenduojami pradiniam tokių infekcijų gydymui.

Reikėtų atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

Nuspręsta, kad moksifloksacino veiksmingumas vartojant jį pagal dvi siūlomas indikacijas yra pakankamas.

Geriamojo moksifloksacino saugumo duomenys taikomi ir intraveniniam moksifloksacinui, todėl kyla tam tikrų abejonių dėl toksinio poveikio kepenims ir nepageidaujamų reakcijų, pasireiškiančių dėl moksifloksacino poveikio širdies laidumui. Rizika gali būti dar didesnė vartojant moksifloksaciną intraveniniu būdu dėl farmakokinetikos skirtumų ir galimo didesnio pacientų, sergančių sunkesne visuomenėje įgytos pneumonijos forma bei komplikuotomis odos ir jos darinių infekcijomis, polinkio tam tikroms nepageidaujamoms reakcijoms.

Atsižvelgdamas į šias aplinkybes, CHMP nepalaikė pareiškėjo teiginio, kad geriamojo ir intraveninio moksifloksacino naudos ir rizikos santykio skirtumas pateisina neapribotą intraveninio moksifloksacino vartojimo visuomenėje įgytai pneumonijai gydyti indikaciją.

Kadangi

- intraveninio moksifloksacino (po kurio skiriamas gydymas geriamuoju moksifloksacinu) veiksmingumas gydant visuomenėje įgytą pneumoniją bei komplikuotas odos ir minkštųjų audinių infekcijas yra nustatytas, bet intraveninio moksifloksacino saugumas, vartojant jį visuomenėje įgytai pneumonijai bei komplikuotoms odos ir minkštųjų audinių infekcijoms gydyti, kelia tam tikrų abejonių, ypač dėl toksinio poveikio kepenims ir poveikio širdies laidumui;
- moksifloksacino vartojimo šioms infekcijoms gydyti naudos ir rizikos santykis buvo įvertintas kaip teigiamas tik tada, kai nusprendžiama, jog netinka vartoti antibakterinius preparatus, kurie paprastai rekomenduojami pradiniam tokių infekcijų gydymui;

CHMP rekomendavo pakeisti Avalox ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą) preparato charakteristikų santrauką ir suteikti rinkodaros teises, kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Pastaba. Ši PCS, ženklinimo ir pakuotės lapelio versija galioja komisijos sprendimo metu.

Po komisijos sprendimo valstybių narių kompetentingos institucijos, kartu su referencine valstybe, atnaujins preparato informaciją kaip reikalaujama. Todėl šis PCS, ženklinimas ir pakuotės lapelis nebūtinai gali būti dabartinis tekstas.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Avalox ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 400 mg/250 ml infuzinis tirpalas
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 250 ml buteliuke arba maišelyje yra 400 mg moksifloksacino (hidrochlorido pavidalu).
1 ml yra 1,6 mg moksifloksacino (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos: 250 ml infuzinio tirpalo yra 34 mmol natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus, geltonas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Indikacijos

Avalox gydoma:

- bendruomenėje įgyta pneumonija (angl. CAP);
- komplikotos odos ir jos darinių infekcinės ligos (angl. cSSSI).

Moksifloksaciną reikia vartoti tik tais atvejais, kai nusprendžiama, kad netinkami vartoti šių infekcinių ligų pradiniam gydymui rekomenduojami antibakteriniai preparatai.

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antimikrobinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

400 mg moksifloksacino infuzuojama į veną kartą per parą.

Pradžioje galima gydyti moksifloksacino infuziniu tirpalu, vėliau, esant klinikinėms indikacijoms, per burną vartojamomis 400 mg moksifloksacino tabletėmis.

Klinikiniuose tyrimuose daugumai pacientų buvo pereita prie gydymo tabletėmis per 4 dienas (gydant bendruomenėje įgytą pneumoniją) arba 6 dienas (gydant komplikotas odos ir jos darinių infekcines ligas). Bendruomenėje įgytos pneumonijos rekomenduojama bendra gydymo į veną ir tabletėmis trukmė yra 7-14 dienų, komplikotų odos ir jos darinių infekcinių ligų - i 7-21 dienos.

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie nuolat dializuojami, pvz., kuriems taikoma hemodializė arba nuolatinė ambulatorinė peritoninė dializė ambulatorijoje, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kaip medikamentu gydyti ligonius, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nežinoma, kadangi trūksta duomenų (žr. 4.3 skyrių).

Kitų specialių grupių ligoniai

Senyviems ir mažai sveriantiems pacientams dozės keisti nereikia.

Vaikams ir paaugliams

Vaikus ir augančius paauglius gydyti moksifloksacinu draudžiama. Ar saugu ir veiksminga moksifloksacinu gydyti vaikus ir paauglius, nenustatyta (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti į veną. **Vienkartinę dozę reikia nepertraukiamai infuzuoti 60 minučių** (žr. 4.4. skyrių).

Prireikus medikamentą galima leisti į infuzinę sistemą (vamzdelių "T" formos jungties vietoje), kuria lašinamas suderinamas infuzinis tirpalas (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas moksifloksacinui, kitokiems chinolonams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Vaikai ir augantys paaugliai.
- Buvusi su chinolonų vartojimu susijusi sausgyslių liga ar sutrikimas.

Ir ikiklinikinių, ir klinikinių moksifloksacino tyrimų metu buvo širdies elektrofiziologijos sutrikimo, pasireiškiančio QT intervalo pailgėjimu, atvejų, todėl saugumo sumetimais moksifloksacino draudžiama vartoti, jeigu:

- yra įgimtas ar įgytas QT intervalo pailgėjimas;
- yra elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, ypač nekontroliuojama hipokalemija;
- yra klinikai reikšminga bradikardija;
- yra klinikai reikšmingas širdies nepakankamumas, susijęs su kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimu;
- buvo pasireiškusi simptominė aritmija.

Moksifloksacino vartoti negalima, jei ligonis vartoja vaistinių preparatų, ilginančių QT intervalą (žr. 4.5 skyrių).

Kadangi klinikinių duomenų yra mažai, moksifloksacinu taip pat draudžiama gydyti pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi (Child Pugh C) arba kurių kraujyje transaminazių aktyvumas yra daugiau negu 5 kartus didesnis už didžiausią leistiną normos ribą (angl. ULN).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nustatyta, kad moksifloksacinas pailgina kai kurių pacientų elektrokardiogramos QTc intervalą. Dėl greitos infuzijos didėjant koncentracijai kraujyje, QT intervalas gali ilgėti daugiau. Todėl infuzijos trukmė turėtų būti ne trumpesnė nei rekomenduojamos 60 minučių ir negalima viršyti per parą į veną infuzuojamos 400 mg dozės. Daugiau informacijos pateikta žemiau bei 4.3 ir 4.5 skyriuose.

- Jei gydymo metu atsiranda su širdies aritmija galinčių būti susijusių požymių ar simptomų, su arba be EKG duomenų, moksifloksacino vartojimą reikia nutraukti.
Pacientus, kuriems yra bet kokia būklė galinti sukelti širdies aritmiją (pvz., ūminė miokardo išemija), moksifloksacinu reikia gydyti atsargiai, nes gali padidėti skilvelinės aritmijos (įskaitant polimorfinę paroksizminę tachikardiją) ir širdies sustojimo rizika. Taip pat žiūrėti 4.3 ir 4.5 skyrius.
Pacientus, kurie vartoja kalio kiekį organizme galinčių sumažinti medikamentų, moksifloksacinu reikia gydyti atsargiai. Taip pat žiūrėti 4.3 skyrių.
Pacientus, kurie vartoja kliniškai reikšmingą bradikardiją galinčių sukelti medikamentų, moksifloksacinu reikia gydyti atsargiai. Taip pat žiūrėti 4.3 skyrių.
Moterys ir senyvo amžiaus pacientai gali būti jautresni QTc intervalą ilginantiems preparatams (pvz., moksifloksacinui), todėl reikia laikytis specialių atsargumo priemonių.
- Moksifloksacino tirpalo galima infuzuoti tik į veną. Į arteriją lašinti negalima, ikiklinikinių tyrimų metu šiuo būdu pavartotas medikamentas sukėlė aplink arteriją esančių audinių uždegimą.

- Gydant fluorchinolonais, įskaitant pirmą moksifloksacino dozę, buvo padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos atvejų. Anafilaksinė reakcija gali progresuoti į gyvybei pavojingą šoką, net ir po pirmos dozės pavartojimo. Tokiais atvejais gydymą moksifloksacinu būtina nutraukti ir pradėti tinkamai gydyti komplikaciją (pvz., šoką).
- Gydant moksifloksacinu, buvo žaibinio hepatito, galinčio sukelti kepenų nepakankamumą (įskaitant mirtinus atvejus), atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia įspėti, kad atsiradus žaibinės kepenų ligos požymių ir simptomų, pvz., greitai stiprėjančiam silpnumui susijusiam su gelta, šlapimo patamsėjimu, polinkiu į kraujavimą ar hepatine encefalopatija, būtina kreiptis į gydytoją, prieš tęsiant medikamento vartojimą.
Jeigu atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo požymių, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.
- Vartojant moksifloksaciną buvo pūslių odos reakcijų, panašių į Stevens-Johnson'o sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Atsiradus odos ir (arba) gleivinių reakcijoms, pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į savo gydytoją prieš tęsiant gydymą.
- Žinoma, jog chinolonai gali sukelti traukulius, todėl pacientus, kuriems yra CNS sutrikimas, galintis skatinti traukulius arba mažinanti jų slenksį, šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai.
- Vartojant plataus antimikrobio poveikio antibiotikų, įskaitant moksifloksaciną, stebėtas su antibiotikų vartojimu susijęs viduriavimas ir su antibiotikų vartojimu susijęs kolitas, įskaitant pseudomembraninį kolitą ir *Clostridium difficile* sukeltą viduriavimą, kurių sunkumas gali svyruoti nuo lengvo viduriavimo iki mirtino kolito. Todėl moksifloksacino vartojimo metu arba po jo prasidėjus sunkiam viduriavimui, būtina ištirti, ar nėra šios komplikacijos. Įtarus ar patvirtinus su antibiotikų vartojimu susijusio viduriavimo ar su antibiotikų vartojimu susijusio kolito diagnozę, reikia nutraukti skiriamą gydymą antibakteriniais preparatais, įskaitant moksifloksaciną, ir nedelsiant paskirti tinkamą gydymą. Be to, siekiant sumažinti infekcijos perdavimo riziką, turi būti imtasi atitinkamų infekcijos kontrolės priemonių. Pacientams, kuriems išsivysto sunkus viduriavimas, peristaltiką slopinančių preparatų vartoti draudžiama.
- Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kurie negali pakankamai gerti skysčių, moksifloksacino reikia vartoti atsargiai, nes dėl dehidracijos gali didėti inkstų nepakankamumo rizika.
- Generalizuota miastenija sergantys pacientai turi atsargiai vartoti moksifloksaciną, nes simptomai gali pasunkėti.
- Gydant chinolonais, įskaitant moksifloksaciną, gali prasidėti, ypač senyviems arba kortikosteroidų vartojantiems žmonėms, sausgyslių uždegimas arba jos gali trūkti. Atsiradus pirmųjų skausmo ar uždegimo požymių, moksifloksacino vartojimą reikia nutraukti ir leisti pailsėti pažeistai (-oms) galūnei (-ėms).
- Pacientai, kuriems yra gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės trūkumas arba kurių giminaičiams jis yra, chinolonų vartojimo metu turi polinkį hemolizinei reakcijai, vadinasi, juos moksifloksacinu reikia gydyti atsargiai.
- Jeigu sutrinka regėjimas ar atsiranda kitoks poveikis akims, būtina nedelsiant kreiptis į akių gydytoją.
- Nustatyta, jog chinolonai gali sukelti padidėjusio jautrumo šviesai reakciją, tačiau tyrimais įrodyta, kad gydant moksifloksacinu, jautrumo šviesai padidėjimo rizika yra mažesnė. Nepaisant to, moksifloksacino vartojantiems pacientams reikia patarti gydymo metu vengti ultravioletinių spindulių, stiprios saulės šviesos ar (ir) ilgo buvimo saulėje.
- Klinikinis moksifloksacino veiksmingumas, gydant sunkią nudegimo infekciją, fascitą, didelius abscesus ar diabetinės pėdos infekciją ir kartu osteomielitą, netirtas.
- Vienoje preparato dozėje yra 787 mg (maždaug 34 mmol) natrio. Į tai reikia atsižvelgti gydant pacientus, kurių dietoje ribojamas natrio kiekis.
- Ligoniams, vartojantiems moksifloksacino, *Mycobacterium* padermių testo rezultatai gali būti tariamai neigiami, kadangi medikamentas slopina šių bakterijų augimą.
- Moksifloksacinu nerekomenduojama gydyti meticilinui rezistentiškų *Stafilococcus aureus* (MRSA) infekcijų. Įtarus ar patvirtinus MRSA sukeltos infekcijos diagnozę, reikia pradėti gydymą tinkamu antimikrobiniu vaistu (žr. 5.1 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika su vaistiniais preparatais

Vartojant moksifloksacino kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali pailginti QTc intervalą, adityvaus poveikio QT intervalui atmesti negalima. Tai gali padidinti skilvelinės aritmijos, įskaitant polimorfinę paroksizminę tachikardiją (*torsades de pointes*), pasireiškimo riziką, todėl moksifloksacino negalima kartu vartoti su bet kuriuo iš šių vaistinių preparatų (taip pat žr. 4.3 skyrių):

- I A grupės antiaritminiai preparatai (pvz., chinidinas, hidrochinidinas, dizopiramidas);
- III grupės antiaritminiai preparatai (pvz. amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas);
- neuroleptikai (pvz., fenotiazinai, pimozidas, sertindolas, haloperidolis, sultopridas);
- tricikliai antidepresantai;
- tam tikri antimikrobiniai preparatai (sparfloksacinas, į veną leidžiamas eritromicinas, pentamidinas, vaistai nuo maliarijos, ypač halofantrinas);
- kai kurie antihistamininiai preparatai (terfenadinas, astemizolas, mizolastinas);
- kiti vaistiniai preparatai (cisapridas, į veną leidžiamas vinkaminas, bepridilis, difemanilis).

Medikamentų, galinčių sumažinti kalio kiekį organizme arba susijusių su kliniškai reikšminga bradikardija, moksifloksacinu gydomiems pacientams reikia vartoti atsargiai.

Sveikų savanorių, vartojusių kartotines moksifloksacino ir digoksino dozes, kraujyje didžiausia pastarojo preparato koncentracija (angl. C_{max}) padidėjo maždaug 30%, tačiau plotas po koncentracijos ir laiko kreivė (angl. AUC) ir mažiausia koncentracija kraujyje nekito, vadinasi, taip gydant atsargumo priemonės nebūtinės.

Tyrimais, kurių metu cukriniu diabetu sergantys savanoriai vartojo per burną vartojamą moksifloksacino preparatą ir glibenklamido, nustatyta, jog didžiausia pastarojo medikamento koncentracija kraujo plazmoje sumažėjo maždaug 21%. Vartojant moksifloksacino ir glibenklamido, teoriškai galima silpna trumpalaikė hiperglikemija, tačiau dėl tokio glibenklamido farmakokinetikos pokyčio jo farmakodinamika (poveikis gliukozės ir insulino kiekiui kraujyje) nekito. Vadinasi, klinikai reikšmingos moksifloksacino ir glibenklamido sąveikos tyrimų metu nepasireiškė.

Tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) pokytis

Nemažam skaičiui pacientų, vartojančių antibakterinių preparatų, ypač fluorchinolonų, makrolidų, tetraciklinų, kotrimoksazolo ar kai kurių cefalosporinų, sustiprėjo geriamųjų antikoagulantų sukeliamas krešėjimą mažinantis poveikis. Tokios sąveikos rizikos veiksniai yra infekcija, uždegimas, paciento amžius ir būklė. Vadinasi, nustatyti, ar TNS kinta dėl infekcijos, ar dėl gydymo, yra sunku. Atsargumo priemonė turėtų būti dažnesnis TNS nustatinėjimas. Prireikus galima atitinkamai keisti geriamojo antikoagulianto dozę.

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad nėra moksifloksacino sąveikos su kartu vartojamu ranitidinu, probenecidu, geriamaisiais kontraceptikais, kalcio papildais, parenteraliniu būdu vartojamu morfinu, teofilinu ar itrakonazolu.

Šiuos duomenis patvirtina ir *in vitro* atliktų tyrimų su žmogaus citochromo P 450 fermentais duomenys. Remiantis tyrimų rezultatais, galima teigti, jog su citochromo P 450 fermentų sistema susijusios metabolinės sąveikos neturėtų pasireikšti.

Sąveika su maistu

Klinikai reikšmingos moksifloksacino ir maisto, įskaitant pieno produktus, sąveikos nepasireiškia.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Ar saugu moksifloksacinu gydyti nėščias moteris, netirta. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Dėl bandymais pagrįstos fluorchinolonų sukeltos pažeidimų rizikos nesubrendusių gyvūnų kūno svorį laikančiai sąnarių kremzlei ir kai kurių chinolonų vartojantiems vaikams pasireiškus laikinam sąnarių pažeidimui, moksifloksacino negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymo laikotarpis

Duomenų apie vartojimą krūtimi maitinančioms ar žindymo laikotarpyje esančioms moterims nėra. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, jog mažas moksifloksacino kiekis patenka į motinos pieną. Dėl duomenų apie žmones nebuvimo ir dėl bandymais pagrįstos fluorchinolonų sukeltos pažeidimų rizikos nesubrendusių gyvūnų kūno svorį laikančiai sąnarių kremzlei, moksifloksacino negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Moksifloksacino poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau fluorchinolonai dėl sukeltos CNS (pvz., galvos svaigimo, žr. 4.8 sk.) ar ūmaus ir trumpalaikio sąmonės netekimo (apalpimo, žr. 4.8 skyrių) gali trikdyti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, todėl pacientus būtina įspėti, kad prieš vairavimą ir mechanizmų valdymą pasitikrintų, kokią reakciją jiems sukelia moksifloksacinas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Pagal dažnumą suskirstytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems infuzuojama į veną arba per burną vartojama 400 mg moksifloksacino paros doze, išvardytos toliau.

Išskyrus pykinimą ir viduriavimą, visos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė mažiau negu 3 % pacientų.

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai reti $< 1/10\ 000$
Infekcijos ir infestacijos	Atsparių bakterijų arba grybelių superinfekcija, pvz., burnos ir makšties kandidozė			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, trombocitozė, eozinofilija, protrombino laiko pailgėjimas (TNS padidėjimas)		Protrombino kiekio padidėjimas, TNS sumažėjimas

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$	Labai reti $< 1/10\,000$
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginė reakcija (žr. 4.4 skyrių)	Anafilaksinė reakcija, įskaitant labai retai pasireiškiantį gyvybei pavojingą šoką (žr. 4.4 skyrių, alerginė edema/angioneurozinė edema, (įskaitant gyvybei pavojingą gerklų edemą, (žr. 4.4 skyrių)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperlipidemija	Hiperglikemija, hiperurikemija	
Psichikos sutrikimai		Nerimo reakcijos, per didelis psichomotorinis aktyvumas/ažitacija	Emocijų labilumas, depresija (labai retais atvejais lemianti net save į pavojų statantį elgesį), haliucinacijos	Depersonalizacija, psichozinės reakcijos (galinčios lemti net pavojingą sau elgesį)
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas arba svaigimas	Parestezija, dizestezija, skonio pojūčio sutrikimai (įskaitant labai retus ageuzijos atvejus), konfūzija, dezorientacija, miego sutrikimai (daugiausiai nemiga), tremoras, galvos sukimasis, somnolencija	Hipestezija, kvapų jutimo sutrikimas (įskaitant anosmiją), nenormalūs sapnai, koordinacijos sutrikimas (įskaitant eisenos sutrikimą, ypač dėl galvos svaigimo ar sukimosi), traukuliai, įskaitant didžiuosius priepuolius (žr. 4.4 skyrių), dėmesio bei kalbos sutrikimas, amnezija	Hiperestezija
Akių sutrikimai		Regos sutrikimas, įskaitant diplopiją ir daiktų matymą lyg per miglą (daugiausiai dėl CNS reakcijos) (žr. 4.4 skyrių)		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Spengimas ausyse	

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai reti $< 1/10\ 000$
Širdies ir kraujagyslių sutrikimai	QT intervalo pailgėjimas pacientams, kuriems yra hipokalemija (žr. 4.4 skyrių)	QT pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių), palpitacija, tachikardija, prieširdžių virpėjimas, krūtinės angina, kraujagyslių išsiplėtimas	skilvelinė tachiaritmija, sinkopė (t.y. ūmus ir trumpalaikis sąmonės netekimas), hipertenzija, hipotenzija	Nespecifinės aritmijos, polimorfinė paroksizminė skilvelinė tachikardija (<i>torsades de pointes</i> , žr. 4.4 skyrių), širdies sustojimas (žr. 4.4 skyrių)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys, (įskaitant astminę būklę)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas, vėmimas, virškinimo trakto ir pilvo skausmas, viduriavimas	Anoreksija, vidurių užkietėjimas, dispepsija, vidurių pūtimas, gastritas, amilazės aktyvumo padidėjimas	Disfagija, stomatitas, su antibiotikų vartojimu susijęs kolitas (įskaitant pseudomembraninį kolitą, kuris labai retais atvejais būna susijęs su gyvybei pavojingomis komplikacijomis, žr. 4.4 skyrių)	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Transaminazių kiekio padidėjimas	Kepenų funkcijos pažeidimas (įskaitant laktatdehidrogenazės kiekio padidėjimą), bilirubino, γ -gliutamilttransferazės bei šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas kraujyje	Gelta, hepatitas (daugiausiai cholestaziniai)	Žaibinis hepatitas, galintis sukelti gyvybei pavojingą kepenų nepakankamumą (įskaitant mirtinus atvejus, žr. 4.4 skyrių)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežėjimas, išbėrimas, dilgėlinė, odos sausmė		Pūslinė odos reakcija, pvz., Stevens-Johnson'o sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė (galinti būti pavojinga gyvybei, žr. 4.4 skyrių)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija, mialgija	Tendinitas (žr. 4.4 skyrių), raumenų mėšlungis, raumenų trūkčiojimas	Sausgyslių plyšimas (žr. 4.4 skyrių), artritas, raumenų rigidiškumas, generalizuotos miastenijos simptomų paūmėjimas (žr. 4.4 skyrių)

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki < 1/10	Nedažni nuo $\geq 1/1\,000$ iki < 1/100	Reti nuo $\geq 1/10\,000$ iki < 1/1\,000	Labai reti < 1/10\,000
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dehidracija	Inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant karbamido azoto ir kreatinino kiekio padidėjimą kraujyje), inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos ir infuzijos vietos reakcija	Bloga savijauta (daugiausia astenija arba nuovargis), skausminė būklė (įskaitant nugaros, krūtinės, dubens bei galūnių skausmą), prakaitavimas, flebitas (tromboflebitas) infuzijos vietoje	Edema	

Toliau nurodytų sutrikimų dažniau atsirado vaistiniu preparatu į veną gydomiems pacientams, tiek tiems, kuriems jos buvo pakeistos per burną vartojamais preparatais, tiek tiems, kuriems jos pakeistos nebuvo.

Dažni: γ -glutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas.

Nedažni: sklivelinės tachiaritmijos, hipotenzija, edema, su antibiotikų vartojimu susijęs kolitas (įskaitant pseudomembraninį kolitą, kuris labai retais atvejais būna susijęs su gyvybei pavojingomis komplikacijomis, žr. 4.4 skyrių), traukuliai, įskaitant didįjį (*grand mal*) traukulių priepuolį (žr. 4.4 skyrių), haliucinacijos, inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant karbamido azoto ir kreatinino kiekio padidėjimą), inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant kitokių fluorochinolonų, labai retais atvejais pasireiškė toks poveikis, kuris galimas ir gydant moksifloksacinu, t. y. trumpalaikis apakimas, hipernatremija, hiperkalcemija, hemolizė, rabdomiolizė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio nėra. Preparato perdozavus, reikalingas simptominis gydymas. Per burną arba į veną pavartotos 400 mg moksifloksacino dozės patekimą į sisteminę kraujotaką kartu pavartota aktyvuotoji anglis sumažino atitinkamai 80% ir 20%. Ankstyvuojau per burną pavartoto moksifloksacino absorbcijos laikotarpiu pavartota aktyvuotoji anglis gali neleisti susidaryti per didelei preparato sistemei ekspozicijai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai, fluorochinolonai, ATC kodas – J01 MA14.

Veikimo būdas

Moksifloksacinas slopina bakterinę topoizomerazę II (DNR girazę ir topoizomerazę IV), kuri būtina bakterijų DNR replikacijai, transkripcijai ir reparacijai.

Farmakokinetika/farmakodinamika

Fluorchinolonai priklausomai nuo koncentracijos naikina bakterijas. Fluorchinolonų farmakodinamikos tyrimai su gyvūnų infekcijos modeliais ir su žmonėmis rodo, kad pagrindinis veiksmingumo veiksnys yra AUC₂₄/MSK santykinė reikšmė.

Atsparumo mechanizmas

Atsparumas fluorchinolonams gali atsirasti dėl mutacijos DNR girazėje ir topoizomerazėje IV. Kiti mechanizmai gali būti per didelę aktyviosios pernašos iš ląstelės į išorę raišką, nepralaidumas ir baltymų sukelta DNR girazės apsauga. Tarp moksifloksacino ir kitų fluorchinolonų galimas kryžminis atsparumas. Kitų grupių antimikrobiniais preparatais būdingi atsparumo mechanizmai moksifloksacino aktyvumo neveikia.

Ribos

EUCAST klinikinės moksifloksacino mažiausios slopinamosios koncentracijos (MSK) reikšmės (nustatytos 2006 01 31)

Mikroorganizmai	Jautrumas	Atsparumas
<i>Staphylococcus</i> padermės	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
A B C ir G grupių streptokokai	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> ir <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Nuo rūšies nepriklausomos MSK reikšmės*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Nuo rūšies nepriklausomos MSK reikšmės buvo nustatytos remiantis daugiausiai farmakodinamikos ir farmakokinetikos tyrimų duomenimis, todėl nuo atskirų mikroorganizmo rūšių MSK reikšmių nepriklauso. Jos tinka tik toms rūšims, kurių MSK nenurodyta, ir netinka toms rūšims, kurioms vertinimo kriterijai dar nenustatyti (Gramneigiamiesiems anaerobams).		

Mikrobiologinis jautrumas

Tam tikros rūšies atspariais tapusių mikroorganizmų kiekis gali skirtis priklausomai nuo geografinės vietos ir laiko, todėl reikia susipažinti su vietine informacija apie atsparumą, ypač gydant sunkias infekcines ligas. Jeigu vietinis mikroorganizmų atsparumas yra toks, kad preparato veiksmingumas nors tik kai kurios rūšies ligos atveju yra abejotinas, galima, jei reikia, kreiptis į ekspertą patarimo.

<u>Jautrūs mikroorganizmai</u>
Gramteigiami aerobai <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (B grupės) <i>Streptococcus milleri</i> grupė* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (A grupės)
Gramneigiami aerobai <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [≠] <i>Moraxella (Branchamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobai</u> <i>Prevotella</i> padermės
<u>Kiti mikroorganizmai</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Mikroorganizmai, kurių įgytas atsparumas gali būti svarbus</u>
Gramteigiami aerobai <i>Enterococcus faecalis</i> *
Gramneigiami aerobai <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [≠] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobai</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Paprastai atsparūs mikroorganizmai</u>
Gramneigiami aerobai <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktyvumas tinkamai įrodytas klinikiniais tyrimais ⁺ Yra didelė tikimybė, kad meticilinui atsparus <i>S. aureus</i> yra atsparus fluorochinolonams. Buvo nustatytas > 50% moksifloksacino atsparumas meticilinui atspariam <i>S. aureus</i> . [≠] Platų beta laktamazių spektrą gaminantys štamai paprastai yra irgi atsparūs fluorochinolonams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir biologinis prieinamumas

Vieną 400 mg dozę infuzavus per valandą į veną, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda infuzijos pabaigoje ir būna maždaug 4,1 mg/l, vadinasi, ji yra apie 26% didesnė už tą, kuri atsiranda tokią pat dozę išgėrus (3,1 mg/l). Į veną infuzuotos 400 mg dozės AUC yra 39 mg/val./l, vadinasi, jis yra tik šiek tiek didesnis už tokios pat išgertos dozės AUC (35 mg/val./l). Absoliutus biologinis veikliosios medžiagos prieinamumas yra 91%.

Priklausomai nuo lyties ir amžiaus į veną leidžiamos moksifloksacino dozės keisti nereikia.

Per burną pavartotų vienkartinį 50 – 1200 mg, injekuotų vienkartinį nuo minimalių iki 600 mg dozių bei 10 parų kartą per parą vartotų nuo minimalių iki 600 mg dozių farmakokinetika yra tiesinė.

Pasiskirstymas

Moksifloksacinas greitai patenka į ekstravaskulinį tarpą. Pasiskirstymo tūris (Vss) tuo metu, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, yra maždaug 2 l/kg. Tyrimais *in vitro* ir *ex vivo* nustatyta, jog prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 40 – 42% moksifloksacino, prisijungimas nuo koncentracijos dydžio kraujyje nepriklauso. Daugiausiai moksifloksacino prisijungia prie kraujo serumo albuminų.

Didžiausios 5,4 mg/kg ir 20,7 mg/l koncentracijos (geometrinis vidurkis) buvo pasiektos atitinkamai bronchų gleivinėje ir epitelio sluoksnio skystyje praėjus 2,2 val. po geriamosios dozės vartojimo. Alveolių makrofaguose atitinkama didžiausia koncentracija siekė 56,7 mg/kg. 10 val. praėjus nuo suleidimo į veną odos pūslių skystyje buvo stebimos 1,75 mg/l koncentracijos. Intersticiniame skystyje neprisijungusios veikliosios medžiagos koncentracijos laiko kreivės (panašūs į esančius kraujo plazmoje) pasiekė didžiausias 1,0 mg/l neprisijungusios veikliosios medžiagos koncentracijas (geometrinis vidurkis) praėjus 1,8 val nuo dozės suleidimo į veną.

Metabolizmas

Moksifloksacino biotransformacija yra dvifazė. Apie 40% dozės iš organizmo išsiskiria pro inkstus, maždaug 60% – su tulžimi (išmatomis) nepakitusio preparato bei sulfatų (M1) ir gliukuronidų (M2) pavidalu. Žmogaus organizme svarbiausi metabolitai yra M1 ir M2, tačiau antimikrobinio poveikio jie nesukelia.

I fazės klinikinių tyrimų bei tyrimų *in vitro* metu sąveikos su medikamentais, kurių I fazės metabolizmas vyksta dalyvaujant citochromo P 450 fermentų sistemai, nepastebėta. Oksidacinio metabolizmo irgi nepastebėta.

Eliminacija

Moksifloksacino pusinės galutinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra maždaug 12 valandų, bendras 400 mg dozės klirensas – 179 – 246 ml/min. 400 mg dozę infuzavus į veną, nepakitusio preparato su šlapimu išsiskiria maždaug 22%, su išmatomis – apie 26%. 96 – 98% dozės iš organizmo išsiskiria (nepakitusio vaisto ir metabolitų pavidalu) po vartojimo į veną. Vaistinio preparato klirensas inkstuose yra 24 – 53 ml/min., vadinasi, inkstų kanalėliuose jis gali būti iš dalies reabsorbuojamas. Kartu su ranitidinu ar probenecidu vartojamo moksifloksacino klirensas inkstuose nekinta.

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, įskaitant ir tuos, kurių kreatinino klirensas yra $> 20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, organizme moksifloksacino farmakokinetika ženkliai nesiskiria. Inkstų funkcijai silpnėjant, metabolito M2 (gliukuronido) koncentracija didėja: jeigu kreatinino klirensas $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, koncentracijos didėjimo koeficientas gali būti net 2,5.

Remiantis iki šiol atliktų tyrimų su žmonėmis, sergančiais kepenų nepakankamumu (*Child-Pugh A* arba *B*), rezultatais, nustatyti, ar jų organizme farmakokinetika yra tokia pat kaip sveikų savanorių, neįmanoma. Ligonių, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kraujo plazmoje metabolito M1 ekspozicija buvo didesnė, o nepakitusio vaisto tokia pat kaip sveikų savanorių. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymo moksifloksacinu patirtis yra nepakankama.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su moksifloksacinu duomenys parodė toksinį poveikį graužikų ir negraužikų kraujui ir kepenims. Beždžionėms buvo nustatytas toksinis poveikis CNS. Šis poveikis pasireiškė po didelės dozės arba ilgo vaisto vartojimo.

Šunims, *per os* skirta $\geq 60 \text{ mg/kg}$ kūno svorio dozė, nuo kurios koncentracija kraujo plazmoje buvo $\geq 20 \text{ mg/l}$, sukėlė pokyčių elektroretinogramoje, pavieniais atvejais – tinklainės atrofiją.

Į veną suleidus medikamento, sisteminis toksinis poveikis labiausiai pasireiškė iš karto sušvirkščiant 45 mg/kg kūno svorio dozę. Lėtai (per 50 minučių) į veną infuzuota 40 mg/kg kūno svorio dozė tokio poveikio nesukėlė.

Medikamento suleidus į arteriją, pasireiškė aplink arteriją esančių minkštųjų audinių uždegimas, vadinasi, į arteriją moksifloksacino leisti negalima.

Tyrimų *in vitro* su bakterijomis arba žinduolių ląstelėmis metu moksifloksacinas darė genotoksinį poveikį. Tyrimų *in vivo* metu genotoksinio moksifloksacino poveikio nepastebėta, nors buvo

vartojamos labai didelės dozės. Pradinių ir tolesnių tyrimų metu žiurkėms kancerogeninio poveikio medikamentas nesukėlė.

Tyrimų *in vitro* metu, moksifloksacinas atskleidė širdies elektrofiziologines savybes, kurios gali sukelti QT intervalo pailgėjimą net ir esant didelėms koncentracijoms.

Šunims, kuriems į veną per 15 min., 30 min. arba 60 min. buvo infuzuota 30 mg/kg kūno svorio dozė, QT intervalo pailgėjimas aiškiai priklausė nuo infuzijos greičio: infuzavus greičiau, QT pailgėjo daugiau. 30 mg/kg dozė infuzavus per 60 min., QT intervalas nepailgėjo.

Poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų su žiurkėmis, triušiais ir beždžionėmis metu nustatyta, jog moksifloksacino prasiskverbia per placentos barjerą. Žiurkėms enteriniu būdu vartojamas arba į veną suleistas preparatas bei beždžionėms enteriniu būdu vartojamas medikamentas teratogeninio poveikio nesukėlė, vaisingumo nesutrikdė. Triušių vaisiui šiek tiek dažniau atsirado stuburo ir šonkaulių sklaidos trūkumų, tačiau toks poveikis pasireiškė tik nuo tokios į veną suleistos dozės (20 mg/kg kūno svorio), kuri motininei patelei sukėlė sunkų toksinį poveikį. Beždžionėms ir triušiams, kurių kraujo plazmoje preparato koncentracija buvo tokia pat, kaip terapinę dozę vartojančių žmonių, padažnėjo persileidimas.

Žinoma, kad chinolonai, įskaitant moksifloksaciną, pažeidžia nesubrendusių gyvūnų didžiųjų kūno svorį laikančių sąnarių kremzles.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Dėl nesuderinamumo moksifloksacino infuzinio tirpalo negalima maišyti su 10% arba 20% natrio chlorido tirpalu bei 4,2% arba 8,4% natrio-vandenilio karbonato tirpalu.
Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Polietileniniame maišelyje esančio tirpalo tinkamumo laikas yra 3 metai, esančio stikliniame buteliuke – 5 metai.
Pirmą kartą atidarius pakuotę ir (arba) praskiedus tirpalą, būtina vartoti nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Kartoninė dėžutė, kurioje yra 5 arba 12 poliolefininių maišelių (polipropileninė jų anga sandariai uždengta aliuminio folija), kurių kiekviename yra 250 ml tirpalo.

1 arba 5 chlorbutilo gumos kamščiu užkimšti bespalviai stikliniai (II tipo stiklo) buteliukai, kurių kiekviename yra 250 ml tirpalo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Šio vaisto pakuotė yra vienkartinė. Tirpalo likutį reikia sunaikinti.

Moksifloksacino 400 mg infuzinis tirpalas suderinamas su šiais infuziniais skysčiais: injekciniu vandeniu, 0,9% natrio chlorido tirpalu, vienmoliniu natrio chlorido tirpalu, 5%, 10% arba 40% gliukozės tirpalu, 20% ksilitolio tirpalu, Ringerio tirpalu, sudėtiniu natrio laktato tirpalu (Hartmano tirpalu, Ringerio laktato tirpalu).

Su kitais vaistiniais preparatais moksifloksacino tirpalo maišyti negalima.

Jeigu tirpale yra matomų medžiagos dalelių arba jis drumstas, infuzuoti draudžiama.

Tirpalą laikant šaltoje vietoje, jame gali atsirasti nuosėdų, kurios kambario temperatūroje ištirpsta.

Vadinasi, šaldytuve medikamento laikyti nerekomenduojama.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ – STIKLINIS BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Avalox ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 400 mg/250 ml infuzinis tirpalas
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Moxifloxacinum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 250 ml buteliuke yra 400 mg moksifloksacino (hidrochlorido pavidalu).
1 ml yra 1,6 mg moksifloksacino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui), injekcinis vanduo.

Natrio kiekis: 34 mmol/250 ml

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
1 buteliukas x 250 ml
Daugiadozės pakuotės sudedamoji dalis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną.
Nepertraukiamai infuzuoti 60 minučių.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam naudojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}
Pirmą kartą atidarius pakuotę ir (arba) praskiedus tirpalą būtina vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tirpalo likutį reikia sunaikinti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGIADOŽĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ – STIKLINIS BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Avalox ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 400 mg/250 ml infuzinis tirpalas
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Moxifloxacinum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 250 ml buteliuke yra 400 mg moksifloksacino (hidrochlorido pavidalu).
1 ml yra 1,6 mg moksifloksacino hidrochlorido pavidalu.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui), injekcinis vanduo.

Natrio kiekis: 34 mmol/250 ml

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
5 buteliukai x 250 ml
Daugiadožė pakuotė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną.
Nepertraukiamai infuzuoti 60 minučių.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam naudojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}
Pirmą kartą atidarius pakuotę ir (arba) praskiedus tirpalą būtina vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tirpalo likutį reikia sunaikinti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Avalox ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 400 mg/250 ml infuzinis tirpalas
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Moxifloxacinum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 250 ml maišelyje yra 400 mg moksifloksacino (hidrochlorido pavidalu).
1 ml yra 1,6 mg moksifloksacino hidrochlorido pavidalu.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui), injekcinis vanduo.

Natrio kiekis: 34 mmol/250 ml

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
1 maišelis x 250 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną.
Nepertraukiamai infuzuoti 60 minučių.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam naudojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}
Pirmą kartą atidarius pakuotę ir (arba) praskiedus tirpalą būtina vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tirpalo likutį reikia sunaikinti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ – MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Avalox ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 400 mg/250 ml infuzinis tirpalas
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Moxifloxacinum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 250 ml maišelyje yra 400 mg moksifloksacino (hidrochlorido pavidalu).
1 ml yra 1,6 mg moksifloksacino hidrochlorido pavidalu.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui), injekcinis vanduo.

Natrio kiekis: 34 mmol/250 ml

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
5 maišeliai x 250 ml
12 maišelių x 250 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną.
Nepertraukiamai infuzuoti 60 minučių.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam naudojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}
Pirmą kartą atidarius pakuotę ir (arba) praskiedus tirpalą būtina vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tirpalo likutį reikia sunaikinti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Avalox ir susiję pavadinimai (žr. I priedą stiprumas) 400 mg/250 ml infuzinis tirpalas

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Veiklioji medžiaga: Moksifloksacinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Avalox ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Avalox
3. Kaip vartoti Avalox
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Avalox
6. Kita informacija

1. KAS YRA AVALOX IR KAM JIS VARTOJAMAS

Veiklioji Avalox medžiaga yra moksifloksacinas, kuris priklauso antibiotikų vadinamų fluorchinolonais grupei. Avalox naikina infekcines ligas sukeliančias bakterijas, kurios yra jautrios moksifloksacinui.

Avalox gydomos šios suaugusių žmonių infekcinės ligos:

- ne ligoninėje įgyta infekcinė plaučių liga (pneumonija);
- odos ir minkštųjų audinių infekcinės ligos.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT AVALOX

Jeigu neaišku, ar priklausote kuriai nors toliau išvardytai pacientų grupei, kreipkitės į gydytoją.

Avalox vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) veikliajai medžiagai moksifloksacinui, bet kuriam kitam chinolonų grupės antibiotikui arba bet kuriai pagalbinei Avalox medžiagai (žr. 6 skyrių „Kita informacija“);
- jeigu esate nėščia arba krūtimi maitinate kūdikį;
- jeigu esate vaikas arba augantis paauglys;
- jeigu buvo su chinolonų grupės antibiotikų vartojimu susijusi sausgyslių liga ar sutrikimas (žr. poskyrį „Specialių atsargumo priemonių reikia“ ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu yra įgimta arba įgyta būklė, susijusi su tam tikru elektrokardiogramos (EKG), t. y. elektrinio širdies aktyvumo užrašo, pokyčiu;
- jeigu kraujyje sutrikusi druskų pusiausvyra, ypač jeigu per mažai kalio (hipokalemija), tačiau šiuo metu nuo to nepagydyta;
- jeigu labai lėtas širdies ritmas (bradikardija);
- jeigu silpna širdies veikla (širdies nepakankamumas);
- jeigu buvo sutrikęs širdies ritmas (aritmija);

- jeigu vartojate kitų vaistų, sukeliančių tam tikrus EKG pokyčius (žr. poskyrį „Kitų vaistų vartojimas“);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga arba kepenų fermentų (transaminazių) aktyvumas kraujyje yra daugiau negu 5 kartus didesnis už didžiausią leistiną dydį.

Specialių atsargumo priemonių reikia:

Prieš vartojant Avalox pirmą kartą

- Vartojant Avalox galimi laikini EKG pokyčiai, kurie labai retai gali sukelti gyvybei pavojingus širdies ritmo sutrikimus. Jei esate moteris ar senyvo amžiaus pacientas, galite būti jautresni EKG pokyčiams. Jeigu sutrikęs kraujo patekimas į širdies raumenį, prieš gaunant Avalox, kreipkitės į gydytoją patarimo, nes tai gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką.
- Jeigu gydotės vaistais, mažinančiais kalio kiekį organizme, prieš pradėdami vartoti Avalox, kreipkitės į gydytoją patarimo, nes tai gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką.
- Jeigu gydymo šiuo vaistu metu pasireiškia pernelyg stiprus, juntamas širdies plakimas (palpitacija) arba širdies ritmas tampa nereguliarus, nedelsdami nutraukite Avalox vartojimą ir praneškite gydytojui.
- Jeigu sergate epilepsija arba jeigu yra kitokia būklė, skatinanti traukulių pasireiškimą, prieš pradėdami vartoti Avalox pasakykite gydytojui.
- Jeigu sergate generalizuota miastenija, vartojant Avalox gali pasunkėti jūsų ligos simptomai. Jei manote, kad gydymas jums pakenkė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu Jums arba giminaičiams yra gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės trūkumas (reta paveldima liga), praneškite gydytojui, kuris nuspręs, ar Jums tinka vartoti Avalox.

Vartojant Avalox

- Didinant dozę ir infuzijos greitį į Jūsų veną gali didėti širdies veiklos sutrikimo rizika.
- Avalox tirpalą galima lašinti tik į veną, į arteriją jo leisti negalima.
- Retais atvejais galima, net po pirmos dozės pavartojimo sunki, staigi alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija arba šokas), galinti pasireikšti krūtinės spaudimu, galvos svaigimu, pykinimu, alpuliu arba galvos svaigimu atsistojant. Jeigu toks poveikis atsiranda, Avalox vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Avalox gali sukelti žaibinį ir sunkų kepenų uždegimą, galintį sukelti gyvybei pavojingą kepenų nepakankamumą (įskaitant mirtinus atvejus, žr. skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu staiga pablogėja savijauta ar pastebite, kad pagelsta akių obuoliai, patamsėja šlapimas, niežti oda, atsiranda polinkis į kraujavimą ar mąstymo sutrikimai arba nemiga, prieš tęsiant gydymą vaistu kreipkitės į gydytoją.
- Jei jums atsirado odos reakcija, arba susidaro odos pūslės ir (arba) lupasi oda, ir (arba) pasireiškia gleivinių reakcija (žr. 4 skyrių, „Galimas šalutinis poveikis“), prieš tęsiant gydymą nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Antibiotikų, įskaitant Avalox, vartojimo metu arba po jo galimas viduriavimas. Jeigu jis tampa sunkus ar išsilaiko arba jeigu išmatose atsiranda kraujo arba gleivių, Avalox vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir kreiptis į gydytoją. Žarnų peristaltiką (susitraukimus) lėtinančių arba stabdančių vaistų tokiu atveju vartoti draudžiama.
- Senyviems žmonėms, kurių inkstų veikla sutrikusi, būtina gerti pakankamai skysčių, nes skysčių netekimas gali didinti inkstų nepakankamumo riziką.
- Retkarčiais, ypač senyviems ir kortikosteroidų vartojantiems žmonėms, Avalox gali sukelti sausgyslių skausmą ir uždegimą. Atsiradus pirmųjų skausmo ar uždegimo požymių, Avalox vartojimą reikia nutraukti, pažeistai galūnei leisti pailsėti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Jeigu Avalox vartojimo metu sutrinka regėjimas arba pasireiškia kitoks poveikis akims, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Vartojant chinolonų grupės antibiotikų, gali padidėti odos jautrumas saulės šviesai ir ultravioletiniams spinduliams. Avalox vartojimo metu reikia vengti ilgo buvimo saulėje, stiprios saulės, soliariumo bei kitokių UV lempų.
- ne ligoninėje įgytos infekcinės plaučių ligos (pneumonijos) pakaitinio gydymo Avalox (pradžioje infuziniu tirpalu, po to tabletėmis) patirtis yra maža.
- Avalox veiksmingumas, gydant sunkią nudegimo infekciją, fascitą, didelius abscesus ar diabetinės pėdos infekciją ir kartu osteomielitą (kaulų čiulpų infekciją), netirtas.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vartojant Avalox, reikia žinoti toliau pateiktą informaciją.

- Avalox vartojant kartu su kitais širdį veikiančiais vaistais, didėja širdies ritmo pokyčio rizika, todėl kartu su Avalox nevartokite: vaistų nuo širdies ritmo sutrikimo (pvz., chinidino, hidrochinidino, dizopiramido, amjodarono, sotalolio, dofetilido, ibutilido), neuroleptikų (pvz., fenotiazinų, pimozido, sertindolo, haloperidolio, sultoprido), triciklių antidepresantų, kai kurių antimikrobinių preparatų (pvz., sparfloksacino, į veną leidžiamų eritromicino preparatų, pentamidino, vaistų nuo maliarijos, ypač halofantrino), kai kurių medikamentų nuo alergijos (pvz., terfenadino, astemizolio, mizolastino) ar kitokių vaistinių preparatų (pvz., cizaprido, į veną leidžiamų vinkamino preparatų, bepridilio bei difemanilio).
- Avalox vartojant kartu su kitais vaistais, kurie gali sumažinti kalio kiekį organizme ar sukelti lėtą širdies ritmą, reikia imtis specialių atsargumo priemonių, nes tai gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką.
- Jeigu vartojate geriamųjų antikoagulantų, pvz., varfarino, gydytojui gali tekti sekti Jūsų kraujo krešėjimą.

Avalox vartojimas su maistu ir gėrimais

Maistas, įskaitant pieno produktus, Avalox poveikiui įtakos nedaro.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba krūtimi maitinate kūdikį, Avalox vartoti negalima.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Avalox gali sukelti galvos svaigimą arba apsvaigimą, arba jūs galite trumpam apalpti. Jeigu toks poveikis pasireiškia, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Avalox medžiagas

Vienoje vaistinio preparato dozėje yra 787 mg (maždaug 34 mmol) natrio. Jeigu laikotės dietos, kurioje natrio kiekis kontroliuojamas, nedelsdami praneškite gydytojui..

3. KAIP VARTOTI AVALOX

Avalox visada infuzuoja gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas.

Iprastinė paros dozė yra vienas buteliukas (maišelis).

Avalox lašinamas į veną. Gydytojas užtikrins, kad vaisto dozė būtų nepertraukiamai lašinama 60 min.

Senyviems ir mažai sveriantiems žmonėms bei ligoniams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės keisti nereikia.

Gydymo trukmę Avalox nustatys gydytojas. Kai kuriais atvejais jis pradės gydyti Avalox infuziniu tirpalu, o gydymą tęs tabletėmis.

Gydymo trukmė priklauso nuo infekcinės ligos rūšies ir paciento reakcijos į vaistą. Rekomenduojama gydymo trukmė yra tokia:

- ne ligoninėje įgyta infekcinė plaučių liga (pneumonija): 7 - 14 parų.
Daugumai pneumonija sergančių ligonių gydymas Avalox infuziniu tirpalu buvo pakeistas gydymu tabletėmis per 4 paras;
- odos ir minkštųjų audinių infekcinės ligos: 7 – 21 para.

Daugumas komplikauta infekcine odos ar jos darinių liga sergančių ligonių Avalox infuziniu tirpalu buvo gydyti 6 paras. Bendra gydymo infuziniu tirpalu ir tabletėmis trukmė buvo 13 parų.

Vaisto būtina vartoti visą gydymo kursą, net ir tuo atveju, jeigu po kelių gydymo parų savijauta pagerėja. Vaisto vartojimą nutraukus prieš laiką, infekcinė liga gali nevysiškai išgyti, ji gali atsinaujinti ar pablogėti būklė, be to, gali atsirasti bakterijų atsparumas antibiotikui.

Rekomenduojamos dozės ir gydymo trukmės viršyti negalima (žr. poskyrį „Specialių atsargumo priemonių reikia“... „Prieš vartojant Avalox“).

Pavartojus per didelę Avalox dozę

Jeigu manote, kad Jums buvo suleista per didelė dozė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Avalox

Jeigu manote, kad Jums vaisto nesuleido, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Avalox

Jeigu preparato vartojimą nutrauksite per anksti, Jūs galite nevysiškai pasveikti nuo infekcinės ligos. Jeigu Avalox infuzinio tirpalo ar Avalox tablečių vartojimą norėsite nutraukti gydymo kursui nepasibaigus, kreipkitės į gydytoją patarimo.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Avalox, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Šalutinis poveikis, pastebėtas gydymo Avalox metu, nurodytas toliau. Žemiau pateikiamas galimo šalutinio poveikio dažnis apibrėžiamas pagal tokį susitarimą:

Labai dažnas:	pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų
Dažnas:	pasireiškia 1-10 iš 100 vartotojų
Nedažnas:	pasireiškia 1-10 iš 1 000 vartotojų
Retas:	pasireiškia 1-10 iš 10 000 vartotojų
Labai retas:	pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 000 vartotojų
Dažnis nežinomas:	negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

Infekcijos

Dažnai: infekcinė liga, sukelta atsparių bakterijų arba grybelių, pvz., burnos arba makšties liga, sukelta baltšvagrybių (*Candida*).

Kraujo ir limfinė sistema

Nedažnai: mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis, mažas baltųjų kraujo kūnelių kiekis, mažas specialių baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų) kiekis, specialių kraujo plokštelių, būtinų kraujui krešėti, kiekio padidėjimas arba sumažėjimas, specialių baltųjų kraujo kūnelių (eozinofilų) kiekio padidėjimas, kraujo krešėjimo sumažėjimas.

Labai retai: kraujo krešėjimo padidėjimas.

Alerginė reakcija

Nedažnai: alerginė reakcija.

Retai: sunki, staigi generalizuota alerginė reakcija įskaitant labai retai pasireiškiantį gyvybei pavojingą šoką (pvz., kvėpavimo pasunkėjimas, kraujospūdžio kritimas, dažnas pulsas), patinimą (įskaitant gyvybei pavojingą kvėpavimo takų pabrinkimą).

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai

Nedažnai: lipidų (riebalų) kiekio padidėjimas kraujyje.
Retai: cukraus ar šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje.

Psichikos sutrikimai

Nedažnai: nerimas, neramumas, ažitacija.
Retai: emocijų nestabilumas, depresija (labai retais atvejais lemianti kenkimą sau), haliucinacijos.
Labai retai: asmenybės jausmo netekimas (nebuvimas savimi), psichikos sutrikimas (galintis lemti kenkimą sau).

Nervų sistema

Dažnai: galvos skausmas ar svaigimas.
Nedažnai: dilgčiojimas ir (arba) nutirpimas, skonio pojūčio pokytis (labai retais atvejais skonio praradimas), minčių susipainiojimas ir dezorientacija, miego sutrikimas (dažniausiai nemiga), virpėjimas, galvos svaigimas (sukimosi ar kritimo pojūtis), mieguistumas.
Retai: odos jutimo sutrikimas, kvapų pojūčio pokytis (įskaitant praradimą), nenormalūs sapnai, pusiausviros sutrikimas, koordinacijos susilpnėjimas (dėl galvos svaigimo), konvulsijos, dėmesio sukaupimo sutrikimas, kalbos sutrikimas, dalinis arba visiškas atminties praradimas.
Labai retai: odos jautrumo padidėjimas.

Akys

Nedažnai: regėjimo sutrikimas, įskaitant dvejinimąsi akyse ir daiktų matymą lyg per miglą.

Ausys

Retai: spengimas, triukšmas ausyse.

Širdies ir kraujagyslių sistema

Dažnai: aiškus elektrinio širdies aktyvumo (EKG) pokytis pacientams, kurių kraujyje mažai kalio.
Nedažnai: aiškus elektrinio širdies aktyvumo (EKG) pokytis, pernelyg greitas, juntamas širdies plakimas, nereguliarus ir greitas širdies plakimas, sunkūs širdies ritmo sutrikimai, krūtinės angina, veido ir kaklo paraudimas.
Retai: nenormalus greitas širdies plakimas, alpuls, didelis arba mažas kraujospūdis.
Labai retai: nespecifinis širdies ritmo sutrikimas, nereguliarus širdies ritmas (paroksizminė polimorfinė skilvelinė tachikardija, *Torsade de Pointes*), širdies sustojimas (žr. poskyrį „Prieš vartojant Avalox“).

Kvėpavimo sistema

Nedažnai: kvėpavimo pasunkėjimas įskaitant astminę būklę.

Virškinimo traktas

Dažnai: pykinimas, vėmimas, skrandžio ir pilvo skausmas, viduriavimas.
Nedažnai: apetito stoka, vidurių pūtimas ir užkietėjimas, skrandžio sutrikimas (nevirškinimas, rėmuo), skrandžio ar žarnų uždegimas, specialaus virškinimo fermento amilazės aktyvumo padidėjimas kraujyje.
Retai: rijimo pasunkėjimas, burnos gleivinės uždegimas, sunkus viduriavimas kraujingomis ar (ir) gleivingomis išmatomis (nuo antibiotikų poveikio priklausomas kolitas, įskaitant pseudomembraninį kolitą), kuris labai retais atvejais gali sukelti gyvybei pavojingas komplikacijas.

Kepenys

Dažnai: specialių kepenų fermentų (transaminazių) aktyvumo padidėjimas kraujyje.
Nedažnai: kepenų funkcijos sutrikimas (įskaitant specialaus kepenų fermento, t. y. laktatdehidrogenazės, aktyvumo padidėjimą), bilirubino ar specialių kepenų fermentų (gama gliutamilttransferazės, šarminės fosfatazės) aktyvumo padidėjimas kraujyje.
Retai: gelta (akių obuolių ar odos pageltimas), kepenų uždegimas.
Labai retai: žaibinis hepatitas, galintis sukelti gyvybei pavojingą kepenų nepakankamumą (įskaitant mirtinus atvejus).

Oda

Nedažnai: niežėjimas, išbėrimas, dilgėlinė, odos sausmė.
Labai retai: odos ir gleivinės pokyčiai (skausmingos burnos, nosies, varpos ar makšties pūslės), kartais pavojingi gyvybei (Stevens-Johnson'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė).

Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažnai: raumenų ir sąnarių skausmas.
Retai: sausgyslių skausmas ir pabrinkimas (tendinitas), raumenų mėšlungis arba trūkčiojimas.
Labai retai: sausgyslių plyšimas, sąnarių uždegimas, raumenų rigidiškumas, sunkiosios miastenijos simptomų pasunkėjimas.

Inkstai

Nedažnai: skysčių netekimas.
Retai: inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant specialių inkstų funkcijos tyrimų duomenų (pvz., karbamido, kreatinino) padidėjimą, inkstų nepakankamumas.

Bendri sutrikimai

Nedažnai: bloga savijauta (daugiausiai silpnumas ir nuovargis), gėla ir skausmas, pvz., nugaros, krūtinės, pilvo ar galūnių, prakaitavimas.
Retai: pabrinkimas (rankų, kojų, kulkšnių, lūpų, burnos, gerklės).

Injekcijos vieta

Dažnai: injekcijos vietos skausmas ar uždegimas.
Nedažnai: venos uždegimas.

Toliau nurodytų sutrikimų dažniau atsirado intraveninėmis infuzijomis gydomiems pacientams.

Dažnai: specialaus kepenų fermento (gama gliutamilttransferazės) aktyvumo padidėjimas.
Nedažnai: nenormalus greitas širdies ritmas, mažas kraujospūdis, pabrinkimas (rankų, kojų, kulkšnių, lūpų, burnos, gerklės), sunkus viduriavimas kraujingomis ar (ir) gleivingomis išmatomis (su antibiotikų poveikiu susijęs kolitas), kuris labai retai gali sukelti gyvybei pavojingas komplikacijas, konvulsijos, haliucinacijos, inkstų veiklos sutrikimas (įskaitant specialių inkstų laboratorinių tyrimų duomenų (pvz., karbamido azoto, kreatinino) padidėjimą, inkstų nepakankamumas).

Vartojant kitokių fluorochinolonų, retais atvejais pasireiškė ir toks poveikis, kuris galimas ir gydant Avalox, t. y. trumpalaikis apakimas, natrio ar kalcio kiekio padidėjimas kraujyje, raudonųjų kraujo kūnelių irimo padidėjimas, raumenų reakcija su raumenų ląstelių pažeidimu, odos jautrumo saulės šviesai ar ultravioletiniams spinduliams padidėjimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI AVALOX

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant buteliuko (maišelio) etiketės ir kartoninės dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Pirmą kartą atidarius pakuotę ir (arba) praskiedus tirpalą būtina vartoti nedelsiant.

Vienos pakuotės turinys tinka vartoti tik vieną kartą. Tirpalo likutį reikia sunaikinti. Laikant šaltoje vietoje, gali atsirasti nuosėdų, kurios kambario temperatūroje ištirpsta. Jeigu tirpalas drumstas arba jame yra matomų dalelių, vartoti negalima.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Avalox sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra moksifloksacinas. Kiekviename buteliuke (maišelyje) yra 400 mg moksifloksacino (hidrochlorido pavidalu). 1 ml yra 1,6 mg moksifloksacino (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), natrio hidroksidas (pH koregavimui) ir injekcinis vanduo.

Avalox išvaizda ir kiekis pakuotėje

Avalox infuzinis tirpalas yra skaidrus geltonas.

Avalox 400 mg/250 ml infuzinis tirpalas tiekiamas 250 ml stikliniais buteliais, užkimštais chlorbutilo gumos kamščiu. Vienoje dėžutėje yra 1 arba 5 buteliai.

Avalox 400 mg/250 ml infuzinis tirpalas tiekiamas 250 ml poliolefininiais maišais, kurių polipropileninė anga sandariai uždengta aliuminio folija. Vienoje dėžutėje yra 5 arba 12 maišų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

Europos ekonominės erdvės šalyse registruoto preparato pavadinimai

Austrija:	Avelox
Belgija:	Avelox
Kipras:	Avelox
Čekijos Respublika:	Avelox
Danija:	Avelox
Estija:	Avelox
Suomija:	Avelox

Prancūzija:	IziloX
Vokietija:	Avalox
Graikija:	Avelox
Vengrija:	Avelox
Airija:	Avelox
Italija:	Avalox
Latvija:	Avelox
Lietuva:	Avelox
Liuksemburgas:	Avelox
Malta:	Avalox
Nyderlandai:	Avelox
Lenkija:	Avelox
Portugalija:	Avelox
Slovakijos Respublika:	Avelox
Slovėnija:	Avelox
Ispanija:	Muzolil
Švedija:	Avelox
Jungtinė Karalystė:	Avelox

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

<[Pildyti savo šalies kalba]>

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.

Naujausia pakuotės lapelio redakcija pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (VVKT) interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/>

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Infuzinė sistema (per vamzdelių T formos jungtį) Avalox galima lašinti su šiais tirpalais: injekciniu vandeniu, 0,9% natrio chlorido tirpalu, vienmoliniu natrio chlorido tirpalu, 5%, 10% arba 40% gliukozės tirpalu, 20% ksilitolio tirpalu, Ringerio tirpalu, sudėtinio natrio laktato tirpalu (Hartmano tirpalu, Ringerio laktato tirpalu).

Su kitais vaistiniais preparatais Avalox maišyti negalima.

Avalox negalima maišyti (pasireiškia nesuderinamumas) su:

- 10% arba 20% natrio chlorido tirpalu;
- 4,2% arba 8,4% natrio-vandenilio karbonato tirpalu.