

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI,
LIETOŠANAS VEIDI, PIETEIKUMA IESNIEDZĒJI UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU
ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS UN ISLANDĒ**

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Pieteikuma iesniedzējs	Piešķirtais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Ievadišanas veids	Saturs (koncentrācija)
Austrija	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Vācija		Octegra 400mg - Infusionslösung	400 mg	Šķīdums infūzijām	Intravenozai lietošanai	400 mg / 250 ml
Beļģija	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Vācija		Proflox	400 mg	Šķīdums infūzijām	Intravenozai lietošanai	400 mg / 250 ml
Francija		Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Vācija	Octegra 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Šķīdums infūzijām	Intravenozai lietošanai	400 mg / 250 ml
Vācija	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Vācija		Octegra 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Šķīdums infūzijām	Intravenozai lietošanai	400 mg / 250 ml
Grieķija	Elpen Pharmaceutical Co. Inc 95, Marathonos Avenue 190-09 Pikermi Grieķija		Octegra	400 mg	Šķīdums infūzijām	Intravenozai lietošanai	400 mg / 250 ml
Luksemburga	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Vācija		Proflox	400 mg	Šķīdums infūzijām	Intravenozai lietošanai	400 mg / 250 ml
Nīderlande	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Vācija		Octegra 400mg / 250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Šķīdums infūzijām	Intravenozai lietošanai	400 mg / 250 ml
Portugāle		Bialfar – Produtos farmaceuticos S.A. À Av.da Siderurgia Nacional 4745-457 s. Mamede do Coronado Portugāle	Proflox	400 mg	Šķīdums infūzijām	Intravenozai lietošanai	400 mg / 250 ml

PIELIKUMS II

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS POZITĪVAM ATZINUMAM UN ZĀĻU
APRAKSTA, MARĶĒJUMA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI
EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

OCTEGRA UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Moksifloksacīna hidrohlorīds ir sintētisks fluorhinolonu grupas antibakteriāls līdzeklis. 2002. gadā iesniegtā sākotnējā dokumentācija par intravenozi lietojamā moksifloksacīna izmantošanu ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanā iekļāva datus, ko ieguva divos kontrolētos klīniskos pētījumos ar 550 pacientiem, kuri tika ārstēti ar moksifloksacīnu, bet vēlāk tie tika papildināti ar datiem, ko ieguva vēl piecos ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas pētījumos ar 942 pacientiem. Komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju ārstēšanas klīniskās attīstības plānu veidoja divi kontrolēti pētījumi, ko ņēma par pamatu apstiprinājumam. Intravenozi lietojamā moksifloksacīna izmantošana ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanai tika apstiprināta 2002. un 2004. gadā, piemērojot savstarpējas atzīšanas procedūru. Intravenozi lietojamā moksifloksacīna izmantošana komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju ārstēšanā 2005. gadā tika apstiprināta visās valstīs, kas jau bija reģistrējušas intravenozi lietojamo zāļu formu ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanai. Tā kā CMD(h) vērtējumprocedūras 60. dienā netika panākta vienošanās, procedūra tika nodota izskatīšanai CHMP. Par galveno problēmu tika atzīta lietošanas nosacījumu tālāka izstrāde. Tika uzskatīts, ka uz ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas un komplikētu ādas un mīksto audu infekciju indikācijām jāattiecinā tie paši ierobežojumi, kurus CHMP noteica perorāli lietojamam moksifloksacīnam, ko izmanto ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanai. Moksifloksacīna intravenozai ievadīšanai parasti seko šā preparāta perorāla lietošana, tāpēc perorāli lietojamā moksifloksacīna lietošanas ierobežojumi jāiekļauj intravenozi lietojamā medikamenta zāļu aprakstā. CHMP pieņēma sarakstu ar jautājumiem, uz kuriem pieteikuma iesniedzējam jāsniedz atbildes.

Komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju ārstēšana

Pieteikuma iesniedzējs apsprieda intravenozi/perorāli lietojamā moksifloksacīna secīgas lietošanas iedarbīgumu un drošību komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju ārstēšanā un secināja, ka ir pierādīta šā preparāta līdzvērtība un ka klīniskās izpētes un pēcreģistrācijas drošības dati neliecina par to, ka pacienti, kas tiek ārstēti ar moksifloksacīnu, ir pakļauti lielākam saslimstības riskam, tostarp ar sirds un aknu slimībām, nekā pacienti, kas saņem salīdzināmās antibiotikas. CHMP pieņēma zināšanai pieteikuma iesniedzēja atbildi, tomēr uzskatīja, ka dati liecina, ka moksifloksacīns, iespējams, nav līdzvērtīgs salīdzināmai terapijai. Turklāt zemākais 95 % TI sākotnējās analīzēs pārsniedza vai robežojās ar -10 %, kas apstiprina uzskatu, ka intravenozi/perorāli lietojamais moksifloksacīns kopumā nav optimāls komplikētu ādas un ādas infekciju slimību ārstēšanas līdzeklis. Patogēnu rezultāti neatklāja potenciāli satraucošas atšķirības starp abām ārstēšanas metodēm. Tomēr tika izteikts pieņēmums, ka moksifloksacīns, iespējams, nav pietiekami efektīvs pret anaerobajām baktērijām, kas var korelē ar nedrošu *in vitro* aktivitāti pret anaerobo baktēriju sugām. Svarīgi, ka atbildes reakcija stafilokoku infekciju gadījumā abiem ārstēšanas veidiem bija līdzīga, tāpat kā atbildes reakcija salīdzinoši maz pētītos A grupas streptokoku infekciju gadījumos. Kopumā CHMP uzskata, ka dati par intravenozi/perorāli lietojamā moksifloksacīna efektivitāti nav pietiekami pārliecinoši, tādēļ šis fakts ir jāapsver, ņemot vērā tālāk minēto drošības profilu. CHMP uzskata, ka intravenozi/perorāli lietojamā moksifloksacīna ieguvuma un riska samērs saistībā ar komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju ārstēšanu var būt labvēlīgs vienīgi tad, ja tiek noteiktas indikācijas.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza rezultātus, kas iegūti divos pētījumos, kuros secināja, ka bakterioloģiskā reakcija uz moksifloksacīnu apstiprināja klīnisko reakciju un ka moksifloksacīna bakterioloģiskās izskaušanas rādītāji liecināja par šo divu pētījumu atbilstību. Tomēr CHMP nemainīja savu nostāju un paziņoja, ka klīniskās un mikrobioloģiskās reakcijas ļauj secināt, ka intravenozi/perorāli lietojamais moksifloksacīns nespēj nodrošināt optimālu komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju ārstēšanu.

Pieteikuma iesniedzējs apsprieda secīgas intravenozas/perorālas moksifloksacīna lietošanas vispārējo drošības pārskatu un drošību komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju gadījumā un veica datu analīzi par nevēlamām aknu blakusparādībām klīniskajos pētījumos par secīgu intravenozu/perorālu preparāta

lietošanu (kopumā un komplicētu ādas un ādas struktūru infekciju gadījumā), norādot, ka starp nevēlamām aknu blakusparādībām un nevēlamu reakciju uz zālēm moksifloksacīnam un salīdzināmajām zālēm nav noteikta vērā ņemama atšķirība. Spontāno zāļu izraisītu blakusparādību kopējā pārskatā sniegtas ziņas par nopietniem “iespējams, ar zālēm saistītiem aknu darbības traucējumiem” pēc intravenozas vai secīgas intravenozas/perorālas ārstēšanas, kas liecina, ka nopietni moksifloksacīna izraisīti aknu darbības traucējumi ir sastopami ļoti reti, tie ir neparedzami un idiosinkrātiski, un ka intravenozi lietojamā moksifloksacīna lietošanas ieguvuma un riska samērs nemainās. Vienlaicīgi ar pārskatu par ārstēšanas rezultātā radušos nevēlamo blakusparādību, kas uzskatāmas par aritmijas surogātmarķieriem, sastopamību tika iesniegta arī klīniskajos pētījumos par secīgu intravenozu/perorālu lietošanu (kopumā un komplicētu ādas un ādas struktūru infekciju gadījumā) iegūto sirds darbības drošības datu analīze. Pieteikuma iesniedzējs apsprieda spontānos ziņojumus par zāļu izraisītām blakusparādībām, kas saistītas ar “QT/QTc pagarināšanos” un “Torsade de Pointes”, intravenozai vai secīgai intravenozai/perorālai ārstēšanai. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka, salīdzinot ziņojumu par zāļu izraisītu iespējamo aknu darbības traucējumu kopējo skaitu un biežumu, starp moksifloksacīnu un salīdzināmo vielu nav novērotas atšķirības. Sirds darbības traucējumu un aknu darbības traucējumu biežums bija līdzīgs, un pēcreģistrācijas novērojumi un spontānu nevēlamu blakusparādību pēcreģistrācijas uzraudzība neliecināja, ka intravenozi/perorāli lietojamais moksifloksacīns rada nozīmīgi lielāku aknu vai sirds blakusparādību risku nekā standarta terapija. Pieteikuma iesniedzējs akceptēja ierobežojumu komplicētu ādas un ādas struktūru infekciju gadījumā, kad preparāts lietojams tikai otrās rindas terapijai, kā arī brīdinājumu par MRSA 4.4. apakšpunktā. Tika pieņemts šāds formulējums:

“Komplicētas ādas un ādas struktūru infekcijas vienīgi gadījumos, ja ierasto antibakteriālo līdzekļu lietošana šo infekciju sākotnējai ārstēšanai tiek uzskatīta par nepiemērotu (skat. 4.4. apakšpunktu).”

Ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšana

CHMP uzskatīja, ka intravenozi lietojamā moksifloksacīna izmantošana ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanā jānosaka, izmantojot komplicētu ādas un ādas struktūru infekciju indikācijas formulējumu. CHMP pieprasīja, lai pieteikuma iesniedzējs turpinātu apspriest šo jautājumu. Pieteikuma iesniedzējs detalizēti aplūkoja priekšrocības, ko sniedz moksifloksacīna lietošana ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanai ar sākotnēju intravenozu terapiju, sniedzot datus, ko ieguva vairākos klīniskos pētījumos par intravenozi/perorāli lietojamā moksifloksacīna iedarbīgumu, nekaitīgumu aknām secīgas intravenozas/perorālas terapijas gadījumā, kā arī pētījumos par nekaitīgumu sirdij intravenozas/perorālas ārstēšanas gadījumā. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka moksifloksacīnam piemīt lielāka aktivitāte pret penicilīnu/makrolīdu jutīgiem un rezistentiem *S. pneumoniae* celmiem, tas ir aktīvs pret patogēniem, kas saistīti ar atipisku pneimoniju, un nodrošina nemainīgu efektu hospitalizētiem pacientiem, kuriem nepieciešama sākotnēja intravenoza terapija. Turklāt pieteikuma iesniedzējs paziņoja, ka tiek iegūti arvien pārliecinošāki pierādījumi tam, ka moksifloksacīna FK/FD profils veiksmīgi ļauj izvairīties no rezistences izstrādāšanās pret Eiropā pašlaik pieejamiem respiratorajiem fluorhinoloniem. Kopumā tika iesniegta informācija par sešiem pētījumiem, kas saistīti ar intravenozu/perorālu zāļu lietošanu ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanā, tomēr šajos pētījumos iegūtos datus uzskatīja par nepietiekamiem, turklāt tie liecināja, ka moksifloksacīns, iespējams, nespēj nodrošināt ļoti labai salīdzinošai shēmai līdzvērtīgu efektu. Lai gan netika konstatēti skaidri iemesli ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas indikācijas noraidīšanai, CHMP uzskatīja, ka ne visai pārliecinošie dati jāsalīdzina ar iespējamām drošības problēmām. CHMP uzskata, ka, izvērtējot vispārējo ieguvuma un riska samēru, jāņem vērā ar moksifloksacīna lietošanu (intravenozi un perorāli un intravenozi/perorāli) saistīto drošības datu kopums, tādēļ perorāli lietojamā preparāta drošības profils attiecas arī uz intravenozu lietošanu, turklāt tas papildus paredz, ka FK, pacienta un infekcijas rakstura atšķirības pacientiem, kam nepieciešama sākotnēja intravenoza terapija, visticamāk palielinās risku, kas saistīts ar sistēmisku lietošanu. CHMP uzskatīja, ka moksifloksacīna ietekme uz QTc liecina par saistību starp zāļu koncentrāciju plazmā un QTc. Dati, kas iegūti pirmo divu ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas pētījumu laikā, rāda, ka pacientiem pēc moksifloksacīna intravenozas lietošanas bija lielāka ievērojamas QTc pagarināšanās iespējamība. Tālāka QTc vērtību izpēte, analizējot datus, kas iegūti ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas pētījumos ar EKG novērtēšanu, liecināja par viennozīmīgi lielāku risku, lietojot moksifloksacīnu. Iespējamās blakusslimības

nemaina faktu, ka intravenoza lietošana, tostarp pētījumos ar gados vecākiem cilvēkiem, radīja risku, kas pārsniedz salīdzināmo preparātu radīto risku. CHMP atzīst, ka zāles, kas pagarina QTc, ne vienmēr rada paaugstinātu sirds blakusparādību, tostarp aritmijas, risku. Tomēr, ņemot vērā pieteikuma iesniedzēja iesniegto informāciju par zāļu izraisītām blakusparādībām un nekaitīgumu sirdij, abās ārstēšanas grupās tika atklātas atšķirības, kas saistītas ar klīnisku nevēlamu blakusparādību, ko var uzskatīt par QTc pagarināšanās surogātmarķieri, sastopamību, jo moksifloksacīna grupā biežāk tika novērota ventrikulāra tahikardija un sirdsdarbības apstāšanās. Turklāt pēcreģistrācijas dati rāda, ka rodas arī nozīmīgas un nopietnas zāļu izraisītas blakusparādības, kas saistītas ar QTc pagarināšanos. Pēcreģistrācijas dati rāda, ka, neskatoties uz zāļu aprakstā minētajām kontrindikācijām un brīdinājumiem, pacienti ir saņēmuši moksifloksacīnu, tas liecina, ka šo brīdinājumu pastiprināšana zāļu aprakstā nenodrošinās nozīmīgas uzvedības pārmaiņas. Fakts, ka moksifloksacīns tiek pakļauts ievērojamam metabolismam, radīja bažas par tā hepatotoksisko iedarbību. Spontāno ziņojumu biežums intravenozas/secīgas ārstēšanas gadījumā ir lielāks nekā perorālas ārstēšanas gadījumā, un pieteikuma iesniedzēja arguments, ka tam par pamatu ir lielāka fona saslimstība pacientiem, kuriem tiek veikta intravenoza/perorāla terapija, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tiek veikta terapija tikai ar perorāli lietojamu moksifloksacīnu, ir daļēji pieņemams. Tomēr šie dati var liecināt par intravenozi lietojamā preparāta paaugstinātu hepatotoksicitātes risku. Attiecībā uz zāļu izraisītu aknu blakusparādību risku, kas saistīts ar moksifloksacīna intravenozu/perorālu lietošanu, lielāka fona saslimstība/rūpīgāka klīniskā uzraudzība var daļēji izskaidrot šo blakusparādību biežuma palielināšanos, tomēr vairāk ticams, ka tas ir saistīts ar intravenozi lietojamā preparāta lielāku biopieejamību. Dati liecina, ka moksifloksacīns rada vismaz divas reizes lielāku smagas hepatotoksicitātes risku nekā salīdzināmie preparāti, un CHMP uzskata, ka šo risku aprēķina nemainīgums liecina par paaugstinātu hepatotoksicitātes risku. Tas pamato viedokli, kādēļ šo preparātu nevajadzētu lietot kā pirmās izvēles līdzekli ierosināto indikāciju gadījumā. Visbeidzot, intravenozi/perorāli lietojamā moksifloksacīna iedarbīguma datus ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas un komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju ārstēšanā uzskata par pietiekamiem, tomēr ne pilnīgi pārliecinošiem, norādot uz to, ka intravenozi/perorāli lietojamais moksifloksacīns nav uzskatāms par optimālu ārstēšanas līdzekli minēto indikāciju gadījumā. CHMP nepiekrīt argumentam, ka pacientiem, kuriem nepieciešama sākotnēja intravenoza terapija, ieguvuma un riska samērs atšķiras, jo šiem pacientiem ir lielāks zāļu izraisītu blakusparādību risks.

Pieteikuma iesniedzējs, veicot sistemātisku literatūras pārskatu, sagatavoja apkopojumu par novērojumiem, kas saistīti ar attiecīgu baktēriju sugu jutību pret moksifloksacīnu. Šie dati neliecināja par jaunu jutības mazināšanos pret moksifloksacīnu, tāpēc pieteikuma iesniedzējs secināja, ka zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā sniegtā informācija par attiecīgo sugu jutību ir pareiza, bez nozīmīgām tendencēm vai izmaiņām. Pieteikuma iesniedzējs apsvēra arī uzraudzības nodrošināšanas iespēju Eiropas ietvaros, piedāvājot izstrādāt ikgadēju kontroles plānu, kurā tiktu apkopoti dati par moksifloksacīna MIC Eiropas valstīs. CHMP uzskatīja, ka literatūras pārskati nav pietiekami ticami un noderīgi. Jebkuri turpmākie uzraudzības pētījumi būtu ļoti rūpīgi jāizstrādā, lai dažādos gados apkopotos datus varētu salīdzināt ar zināmu ticamību, tomēr pieteikuma iesniedzēja piedāvājums šo prasību izpildi nodrošināt nespēja. Ja bija nepieciešami kādi no šiem datiem, pieteikuma iesniedzējam bija jāstrādā ar jau izveidotiem projektiem, kas veidoti, lai prospektīvi apkopotu ticamus datus.

Pieteikuma iesniedzējs apsprieda vairākus QT intervālu ietekmējošus faktorus un norādīja, ka, lai gan QTc intervāla pagarināšanās parasti tiek lietota kā ventrikulārās aritmijas, piemēram, *Torsade de Pointes* (TdP), riska surogātmarķieris, nav vienota viedokļa par QT pagarināšanas pakāpi, kas būtu uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas un komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju pētījumos tika pētīta saistība starp moksifloksacīna koncentrāciju un QTc intervāla izmaiņām, un III fāzes pētījumos moksifloksacīnam un salīdzināmajiem medikamentiem ieguva līdzīgus rezultātus. III-IV fāzes klīniskajos pētījumos ar sirdi saistītu nevēlamu blakusparādību, zāļu izraisītu ar sirdi saistītu nevēlamu blakusparādību un nopietnu ar sirdi saistītu nevēlamu blakusparādību radītāji moksifloksacīnam un salīdzināmajam medikamentam bija līdzīgi. Tas attiecas uz kopējo sastopamību intravenozas/perorālas terapijas un sākotnējas intravenozas terapijas laikā. Intravenozi lietojamais moksifloksacīns nebija saistīts ar gadījumu, kurus varētu uzskatīt par QTc izmaiņu izraisītas aritmijas surogātmarķieriem, skaita palielināšanos. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka, salīdzinot ar citiem līdzekļiem, QTc pagarināšanās,

kas tika novērota, lietojot moksifloksacīnu, nepalielināja klīnisku sirdsdarbības traucējumu, tostarp aritmijas, risku. Pieteikuma iesniedzējs piedāvāja iekļaut 4.4. apakšpunktā sadaļu par QTc intervālu, kā arī šādu ierāmētu brīdinājumu 4.4. apakšpunkta sākumā:

Ir zināms, ka dažiem pacientiem moksifloksacīns var pagarināt elektrokardiogrammas QTc intervālu. Straujas intravenozas infūzijas gadījumā QT intervāla pagarināšanās lielums var pieaugt līdz ar zāļu koncentrāciju plazmā. Tādēļ infūziju nedrīkst veikta ātrāk par ieteiktajām 60 minūtēm, turklāt nedrīkst pārsniegt intravenozi ievadāmo devu 400 mg vienreiz dienā. Skat. 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

Pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka piedāvātais zāļu apraksts tagad satur atbilstošus brīdinājumus par pacientu riska grupām un informāciju par piesardzības pasākumiem, kas jāņem vērā pirms moksifloksacīna intravenozas lietošanas. Saistībā ar zāļu apraksta 5.2. apakšpunktu pieteikuma iesniedzējs piekrita izslēgt Klīnisko un laboratorijas standartu institūta (CLSI) disku difūzijas un MIC robežvērtības kritērijus aerobajām baktērijām, saglabājot zāļu aprakstā CLSI rekomendācijas attiecībā uz anaerobajām baktērijām, jo nav EUCAST noteikto MIC robežvērtību, kas CLSI standartu padara par vienīgo ārstiem pieejamo atsaucē materiālu. Lai gan ierāmētais brīdinājums tika atzīts par atbilstošu, CHMP nepiekrita pieteikuma iesniedzēja secinājumiem. Skaidrības nolūkā 4.4. apakšpunktā iekļaujamais teksts tika saīsināts.

Tā kā nebija zināms neatrisināto problēmu skaits, CHMP pieņēma sarakstu ar pieteikuma iesniedzējam adresējamiem jautājumiem. Pieteikuma iesniedzējs sniedza papildu pamatojumu ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas indikācijai.

Ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanas efektivitāte

Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka sešos kontrolētos pētījumos ar vairāk nekā 1100 pacientiem, kuri tika ārstēti ar moksifloksacīnu, ir pierādīta intravenozi lietojamā moksifloksacīna līdzvērtība vai pārkums. Moksifloksacīns parādīja efektivitāti pret *S. pneumoniae* un ar atipisku pneimoniju saistītiem patogēniem, tāpēc pieteikuma iesniedzējs iekļāva arī kompetences tīkla CAPNETZ iegūtos datus. Visbeidzot, pieteikuma iesniedzējs paziņoja, ka moksifloksacīna augstākā potence un farmakokinētika ļauj izvairīties no *S. pneumoniae* izolātu rezistences izstrādāšanās pret hinolonu. CHMP pieņēma zināšanai, ka, lai gan iepriekš noteiktās "līdzvērtīguma" robežas tika sasniegtas, dati rāda, ka intravenozi lietojamais moksifloksacīns nav līdzvērtīgs labākajām pieejamām shēmām. Turklāt veiktie salīdzinājumi nav uzskatāmi par pietiekami pārliecinošiem, un datu vākšana nav uzskatāma par atbilstošu ļoti atšķirīgo salīdzināmo shēmu un pacientu populācijas dēļ. Attiecībā uz patogēniem, kas saistīti ar atipisku pneimoniju, dati interpretējami īpaši piesardzīgi. Tā kā pneimokoku rezistence Eiropas Savienības ietvaros būtiski atšķiras, šis fakts tiek atspoguļots dažādās ārstēšanas vadlīnijās, tostarp atsevišķos reģionos tiek atzīmēta nepieciešamība lietot lielas beta-laktāma grupas līdzekļu devas, kombinēto terapiju vai fluorhinolonus. Nav klīnisko datu, kas rādītu, ka moksifloksacīns ir aktīvs pret pneimokokiem, kas iegūtas rezistences rezultātā kļūst nejutīgi pret citiem fluorhinoloniem. CAPNETZ dati un meta-analīze neapstiprina secinājumu, ka moksifloksacīns ir labāks nekā alternatīvie preparāti. Iespējamās rezistences pret levofloksacīnu un moksifloksacīnu paredzēšana pēc FK/FD īpašībām ir zinātniski ticama, tomēr nav pilnībā klīniski validēta. Minēto tendenču novērošanai pirms skaidras saistības noteikšanas starp kādu no fluorhinoloniem un rezistences modeļiem, tostarp mutācijas modeļiem, ir nepieciešami vairāki gadi. Pieteikumā minētā ierobežotā indikācija neizslēdz moksifloksacīna lietošanu sākotnējai ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanai, ja tas atbilst vietējām/reģionālajām/nacionālajām vadlīnijām. Visbeidzot, CHMP atzīst, ka moksifloksacīnu var lietot ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanai, tomēr jāatceras, ka drošības un ieguvuma bija galvenie jautājumi vērtējumprocedūras ierosināšanai, tāpēc secinājums, ka moksifloksacīns nodrošina pietiekamu efektivitāti, ir jāaplūko kontekstā.

Drošība, ārstējot ārpus stacionāra iegūtu pneimoniju

Pieteikuma iesniedzējs vairākkārt norādīja, ka novērotās QTc izmaiņas nerada paaugstinātu ar sirdi saistītu nevēlamu blakusparādību risku. Vairāk nekā 15 000 pacientiem, kas piedalījās klīniskajos pētījumos, un vairāk nekā 90 000 pacientu, kas piedalījās pēcreģistrācijas pētījumos, netika novēroti *Torsades de Pointes*

gadījumi, bet ar ārstēšanu saistītu nopietnu sirds blakusparādību biežums bija līdzīgs salīdzināmā preparāta blakusparādību biežumam. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza apkopotus datus par pētījumiem ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas gadījumā, norādot, ka ar moksifloksacīnu ārstētiem pacientiem nedaudz retāk tiek novērotas nevēlamas blakusparādības un reakcija uz zālēm. Toksikoloģiskie izmēģinājumi neliecināja, ka aknas būtu moksifloksacīna galvenais mērķorgāns, turklāt netika novēroti specifiski riska faktori, kas varētu izraisīt smagas blakusparādības aknās. Tā kā netika iesniegti jauni dati, CHMP palika pie sava uzskata. Vienkāršs moksifloksacīna un salīdzināmo preparātu salīdzinājums ir maldinošs, jo šajā gadījumā tiek izmantotas vairākas salīdzināmās shēmas. Moksifloksacīna iedarbības uz QTc agrīna izvērtēšana rādīja saistību starp koncentrāciju plazmā un QTc veseliem cilvēkiem, bet, salīdzinot moksifloksacīnu un placebo, QTc palielināšanās veseliem gados vecākiem cilvēkiem, bija ievērojami lielāka. Pēc moksifloksacīna intravenozas ievadīšanas pacientiem tika novērota lielāka nozīmīga QTc palielināšanās iespējamība nekā pēc perorālas moksifloksacīna lietošanas. Iesniegtie EKG dati un tālāka QTc vērtību analīze rādīja, ka pētījumos ar EKG datiem moksifloksacīns viennozīmīgi palielināja risku. Jāņem vērā visas blakusparādības, kas potenciāli varētu atspoguļot aritmiju, tāpēc vairākkārt tika uzsvērtas bažas par hepatotoksicitāti. Pamatojoties uz drošības un ieguvuma un rīka samēru, CHMP pieturas pie uzskata, ka intravenozi lietojamā moksifloksacīna abas indikācijas jānosaka, izmantojot komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju indikācijas formulējumu.

2009. gada maijā CHMP pieteikuma iesniedzējs sniedza mutvārdu paskaidrojumus, kur pieteikuma iesniedzējs atkārtoja savu argumentus un iepriekš rakstveidā iesniegtos datus. CHMP saglabāja savu pozīciju. Pieteikuma iesniedzējam tika izvirzīta prasība veikt izmaiņas moksifloksacīna tablešu zāļu aprakstā, lai pielīdzinātu to intravenozi lietojamam preparātam un skaidri formulētu, ka tabletes ir lietojamas jebkuras smaguma pakāpes komplikētu ādas un ādas struktūru infekciju un ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanai tikai tad, ja intravenozās terapijas rezultātā pacienta stāvoklis ir nozīmīgi uzlabojies un pāreju uz perorālu ārstēšanu var uzskatīt par piemērotu. Formulējums tika saskaņots ar CHMP un nodots pieteikuma iesniedzējam.

Visbeidzot, CHMP uzskata, ka moksifloksacīna efektivitāte saistībā ar divām minētajām indikācijām nav pietiekami pārliecinoša. Vairākos gadījumos mazāks 95 % TI ārstēšanas atšķirībām atsevišķos pētījumos robežojās ar nozīmīgi sliktāku skaitlisko vērtējumu moksifloksacīnam, salīdzinot ar salīdzināmiem līdzekļiem. Nav sagaidāms, ka moksifloksacīns minēto indikāciju gadījumā nodrošinās priekšrocības, salīdzinot ar apstiprinātajiem fluorhinoloniem, izņemot ciprofloksacīnu ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas gadījumā (ciprofloksacīna zemās pārmantotās aktivitātes dēļ pret *S. pneumoniae*). Nav klīnisku pierādījumu, kas apstiprinātu pieņēmumu, ka moksifloksacīns var saglabāt klīnisko aktivitāti pret organismiem ar pazeminātu jutību pret citiem fluorhinoloniem. Lai gan dati par efektivitāti ir pietiekami, lai apstiprinātu lietošanu ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas gadījumā, tie rāda, ka moksifloksacīns, iespējams, nav līdzvērtīgs dažām alternatīvām shēmām.

PAMATOJUMS POZITĪVAM ATZINUMAM UN ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM

Visbeidzot, CHMP uzskata, ka intravenozi lietojamā moksifloksacīna izmantošana ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas vai komplikētu ādas un mīksto audu infekciju ārstēšanā jāformulē šādi:

[Moksifloksacīns] 400 mg šķīdums infūzijām ir indicēts šādu slimību ārstēšanai:

- ārpus stacionāra iegūta pneimonija;
- komplikētas ādas un ādas struktūru infekcijas.

Moksifloksacīnu drīkst lietot tikai tad, ja ierasto antibakteriālo līdzekļu lietošana šo infekciju sākotnējai ārstēšanai tiek uzskatīta par nepiemērotu.

Jāņem vērā oficiālie ieteikumi par antibakteriālo līdzekļu atbilstošu lietošanu.

Tika uzskatīts, ka moksifloksacīna efektivitāte divu minēto indikāciju gadījumā ir atbilstoša.

Perorālai lietošanai paredzētā moksifloksacīna drošības profils attiecas arī uz intravenozai lietošanai paredzēto moksifloksacīnu, un pastāv īpašas bažas par hepatotoksicitāti un blakusparādībām, kas rodas moksifloksacīna iedarbības rezultātā uz sirds vadītspēju. Lietojot preparātu intravenozi, risks var būt lielāks farmakokinētikas atšķirību dēļ un lielākas predispozīcijas dēļ pacientiem ar smagāku ārpus stacionāra iegūtu pneimoniju un komplikētām ādas un ādas struktūru infekcijām.

Ņemot vērā šos apsvērumus, CHMP neatbalsta pieteikuma iesniedzēja apgalvojumu, ka ieguvuma un risku samēra atšķirības starp perorālu un intravenozu lietošanas veidu attaisno nenoteiktu indikāciju intravenozai moksifloksacīna lietošanai ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas ārstēšanā.

Tā kā

- intravenozi lietojamā moksifloksacīna (pēc tam veicot perorālu terapiju) efektivitāte ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas un komplikētu ādas un mīksto audu infekciju ārstēšanā ir noteikta, tomēr intravenozai ievadīšanai paredzētā moksifloksacīna drošības profils, lietojot to ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas vai komplikētu ādas un mīksto audu infekciju ārstēšanā, rada noteiktas bažas, it īpaši attiecībā uz hepatotoksicitāti un ietekmi uz sirds vadītspēju,
- moksifloksacīna lietošanas ieguvuma un riska samērs šo infekciju ārstēšanai tiek uzskatīts par labvēlīgu tikai, ja ierasto antibakteriālu līdzekļu lietošana šo infekciju sākotnējai ārstēšanai tiek uzskatīta par nepiemērotu,

CHMP ieteica grozīt zāļu aprakstu un izsniegt reģistrācijas apliecību, un šim nolūkam Octegra un radniecīgu nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Piezīme: Šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir spēkā esošā versija Komisijas Lēmuma brīdī.

Pēc Komisijas lēmuma Dalībvalsts Kompetentās iestādes sazinā ar Atsauces Dalībvalsti pēc nepieciešamības mainīs informāciju par zālēm. Tāpēc šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija var atšķirties no spēkā esošā teksta.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Octegra un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 400 mg/250 ml šķīdums infūzijām
[Skatīt pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 pudele vai 1 maisiņš ar 250 ml šķīduma satur 400 mg moksifloksacīna (hidrohlorīda veidā) (*Moxifloxacini hydrochloridum*).

1 ml šķīduma satur 1,6 mg moksifloksacīna (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela: 250 ml šķīduma infūzijām satur 34 mmol nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām

Dzidrs, dzeltens šķīdums

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Octegra 400 mg šķīdums infūzijām indicēts:

- ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas,
- komplikētu ādas un ādas struktūras infekciju ārstēšanai. Moksifloksacīns jālieto tikai tad, ja parasti ieteiktā sākotnējā terapija ar antibakteriāliem līdzekļiem šo infekciju ārstēšanā tiek uzskatīta par neatbilstošu.

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par antibakteriālo līdzekļu atbilstošu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

400 mg moksifloksacīna infūzijas veidā vienreiz dienā.

Sākotnējai intravenozai zāļu ievadīšanai var sekot iekšķīga moksifloksacīna 400 mg tablešu lietošana, ja tas ir klīniski indicēts.

Klīniskajos pētījumos lielākajai daļai pacientu intravenozā zāļu lietošana tika nomainīta ar iekšķīgo 4 dienu laikā (ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas gadījumā) vai 6 dienu laikā (komplikētu ādas un ādas struktūras infekciju gadījumā). Ieteicamais kopējais intravenozās un iekšķīgās lietošanas ilgums ārpus stacionāra iegūtas pneimonijas gadījumā ir 7-14 dienas, komplikētu ādas un ādas struktūras infekciju gadījumā 7-21 dienas.

Nieru/aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar hronisku dialīzi, t.i. hemodialīzi un tai sekojošu ambulatoru peritoneālo dialīzi devas pielāgošana nav nepieciešama (papildinformācijai skatīt apakšpunktu 5.2 papildinformācijai).

Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir nepietiekami (skatīt apakšpunktu 4.3).

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar mazu ķermeņa masu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Bērni un pusaudži

Moksifloksacīns ir kontrindicēts bērniem un augošiem pusaudžiem. Moksifloksacīna lietošanas efektivitāte un drošība bērniem un pusaudžiem nav noteikti (skatīt apakšpunktu 4.3).

Lietošanas metode

Intravenozai ievadīšanai: **nepārtraukta infūzija vairāk kā 60 minūtes** (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Ja tas medicīniski indicēts, šķīdumu infūzijām var ievadīt caur T-cauruli, kopā ar piemērotiem infūziju šķīdumiem (skatīt apakšpunktu 6.6).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret moksifloksacīnu, citiem hinoloniem vai pret jebkuru no palīgvielām.
- Grūtniecība un zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktu 4.6).
- Bērniem un augošiem pusaudžiem.
- Pacientiem, kuriem anamnēzē ir cīpslu slimība vai bojājums, kas radies ārstēšanas laikā ar hinoloniem.

Gan pirmsklīniskajos pētījumos, gan ārstējot cilvēkus pēc moksifloksacīna lietošanas novērotas izmaiņas sirds elektrofizioloģiskajos rādītājos QT intervāla pagarināšanās veidā. Tāpēc zāļu drošuma apsvērumu dēļ moksifloksacīns ir kontrindicēts pacientiem ar:

- iedzimtu vai dokumentētu iegūtu QT intervāla pagarinājumu;
- elektrolītu līdzsvara traucējumiem, īpaši nekoriģētu hipokalēmiju;
- klīniski nozīmīgu bradikardiju;
- klīniski nozīmīgu sirds mazspēju ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju;
- simptomātisku aritmiju anamnēzē.

Moksifloksacīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ierobežotu klīnisko datu dēļ moksifloksacīns ir kontrindicēts arī pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (*C klase pēc Child Pugh klasifikācijas*) un pacientiem, kam transamināžu līmenis vairāk kā 5 reizes pārsniedz normas augstāko robežu (NAR).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažiem pacientiem moksifloksacīns pagarināja QTc intervālu elektrokardiogrammā. QT pagarināšanās var pieaugt paaugstinoties koncentrācijai plazmā ātras intravenozas infūzijas dēļ. Tādēļ infūzijas ilgums nedrīkst būt mazāks kā rekomendētās 60 minūtes, un nedrīkst pārsniegt 400 mg intravenozo devu vienreiz dienā. Sīkāku informāciju skatīt zemāk un apakšpunktos 4.3, 4.4 un 4.5.

- Ārstēšana ar moksifloksacīnu jāpārtrauc, ja terapijas laikā parādās pazīmes vai simptomi, kas var būt saistīti ar sirds aritmiju, ar vai bez EKG atrades.
Moksifloksacīns ar piesardzību jālieto pacientiem ar jebkādiem sirds aritmiju predisponējošiem stāvokļiem (piemēram, akūta miokarda išēmija), jo viņiem var būt paaugstināts ventrikulāro aritmiju rašanās (tai skaitā *torsade de pointes*) un sirdsdarbības apstāšanās risks. Skatīt arī apakšpunktus 4.3 un 4.5.
Moksifloksacīns ar piesardzību jālieto pacientiem, kas lieto zāles, kas var samazināt kālija līmeni. Skatīt arī apakšpunktu 4.3.
Moksifloksacīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lieto zāles, kas izraisa klīniski nozīmīgu bradikardiju. Skatīt arī apakšpunktu 4.3.

Sievietes un vecāka gadagājuma pacienti var būt jutīgāki pret QTc pagarinošu zāļu ietekmi, piemēram, moksifloksacīnu, tāpēc nepieciešama īpaša piesardzība.

- Moksifloksacīna šķīdums infūzijām paredzēts tikai intravenozai ievadīšanai. Nedrīkst ievadīt intraarteriāli, jo preklīniskos pētījumos novērots periarteriālo audu iekaisums pēc šāda veida infūzijas.
- Ziņots par paaugstinātu jutību un alerģiskām reakcijām pēc fluorhinolonu, tai skaitā moksifloksacīna pirmās lietošanas reizes. Anafilaktiskās reakcijas var progresēt līdz dzīvību apdraudošam šokam pat pēc pirmās lietošanas. Šajos gadījumos jāpārtrauc moksifloksacīna lietošana un jāuzsāk piemērota ārstēšana (piemēram, pretšoka terapija).
- Saistībā ar moksifloksacīna lietošanu ir ziņots par zibensformas hepatīta gadījumiem, kas var izraisīt aknu mazspēju (ieskaitot letālus gadījumus) (skatīt apakšpunktu 4.8.). Jāiesaka pacientiem konsultēties ar savu ārstu pirms terapijas turpināšanas, ja parādās zibensformas aknu slimības simptomi, piemēram, strauji progresējoša astēnija ar dzelti, tumšs urīns, nosliece uz asiņošanu vai aknu encefalopātija. Ja ir aknu darbības traucējumu pazīmes, jāveic aknu funkciju testi/izmeklējumi.
- Saistībā ar moksifloksacīna lietošanu ir ziņots par bullozām ādas reakcijām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisko epidermālo nekrolīzi (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja rodas ādas un/vai gļotādas reakcijas, pirms terapijas turpināšanas, pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu.
- Zināms, ka hinoloni var izraisīt krampjus. Tāpēc piesardzība lietošanā nepieciešama pacientiem ar CNS darbības traucējumiem, jo šādos gadījumos var būt krampju predispozīcija vai pazemināts krampju rašanās sliekšnis.
- Saistībā ar plaša spektra antibiotisko līdzekļu lietošanu, ieskaitot moksifloksacīnu, ir ziņots par antibiotiku izraisītu caureju (AIC) un antibiotiku izraisītu kolītu (AIK), tai skaitā pseidomembranozo kolītu, kā arī *Clostridium difficile* izraisītu caureju (CDIC). Tiem var būt dažādas smaguma pakāpes, sākot no viegli izteiktas caurejas līdz letālam kolītam. Tādējādi ir svarīgi apsvērt šo diagnozi pacientiem ar caureju moksifloksacīna lietošanas laikā vai pēc tās. Ja ir aizdomas par AIC vai AIK, vai tie ir pierādīti, jāpārtrauc esošā terapija ar antibakteriālajiem līdzekļiem, ieskaitot moksifloksacīnu, un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Turklāt jāuzsāk atbilstoši infekcijas kontroles pasākumi, lai samazinātu transmisijas risku. Pacientiem, kuriem rodas smaga caureja, zarnu peristaltiku inhibējošas zāles ir kontraindicētas.
- Gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ja viņi nespēj uzņemt atbilstošu šķidruma daudzumu, moksifloksacīnu jālieto piesardzīgi, jo dehidratācija var palielināt nieru mazspējas risku.
- Moksifloksacīns ar piesardzību jālieto pacientiem ar *myasthenia gravis*, jo slimības simptomi var saasināties.
- Lietojot terapijā hinolonus, tai skaitā moksifloksacīnu, var rasties cīpslas iekaisums un plīsums, īpaši gados vecākiem pacientiem vai pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem. Parādoties pirmajām sāpju vai iekaisuma pazīmēm, pacientam ārstēšana ar moksifloksacīnu jāpārtrauc un jānodrošina skartās ekstremitātes nekustīgums.
- Pacienti, kuriem ģimenes anamnēzē vai pašiem ir glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes trūkums, ir predisponēti hemolītiskām reakcijām hinolonu terapijas laikā. Tāpēc šiem pacientiem moksifloksacīns jālieto piesardzīgi.
- Ja pasliktinās redze vai arī rodas jebkāda iedarbība uz acīm, nekavējoties jākonsultējas ar acu ārstu.
- Hinoloni ir izraisījuši pacientiem fotosensitivitātes reakcijas. Tomēr pētījumi liecina, ka moksifloksacīnam ir mazāks fotosensitivitātes izraisīšanas risks. Tomēr pacientiem jāiesaka izvairīties no UV starojuma vai plaša un/vai spēcīga saules starojuma ietekmes ārstēšanās laikā ar moksifloksacīnu.
- Moksifloksacīna klīniska efektivitāte smagu apdegumu infekciju, fascīta, lielu abscesu un diabētiskas pēdas infekciju ar osteomieliātu ārstēšanā nav noskaidrota.
- Šīs zāles satur 787 mg (apmēram 34 mmol) nātrija vienā devā. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jākontrolē nātrija daudzums uzturā.

- Moksifloksacīna terapija var ietekmēt *Mycobacterium spp.* kultūras testu, nomācot mikobaktēriju augšanu un izraisot viltus negatīvu rezultātu.
- Moksifloksacīns nav ieteicams pret meticilīnu rezistentu *Staphylococcus aureus* (MRSA) infekciju ārstēšanai. Gadījumos ja ir aizdomas vai apstiprināta infekcija, kuras izraisītājs ir MRSA, jāuzsāk ārstēšana ar atbilstošu antibakteriālu līdzekli (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar zālēm

Nevar izslēgt aditīvu efektu uz QT intervālu starp moksifloksacīnu un citām zālēm, kas var pagarināt QT intervālu. Tas var izraisīt paaugstinātu ventrikulārās aritmijas risku, tai skaitā *torsade de pointes*. Tādēļ vienlaicīga moksifloksacīna un jebkādu sekojošo zāļu lietošana ir kontrindicēta (skatīt arī apakšpunktu 4.3):

- IA klases antiaritmiskās zāles (piemēram, hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds)
- III klases antiaritmiskās zāles (piemēram, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds)
- neiroleptiskie līdzekļi (piemēram, fenotiazīni, pimozīds, sertindols, haloperidols, sultopriīds)
- tricikliskie antidepresanti
- noteikti pretmikrobie līdzekļi (sparfloksacīns, eritromicīns, pentamidīns, pretmalārijas līdzekļi, īpaši halofantrīns)
- daži prethistamīna līdzekļi (terfenadīns, astemizols, mizolastīns)
- citi (cisapriīds, vinkamīns i/v bepridils, difemanils).

Moksifloksacīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lieto zāles, kas var pazemināt kālija līmeni vai zāles, kas var izraisīt klīniski nozīmīgu bradikardiju.

Pēc atkārtotām moksifloksacīna devām veseliem brīvprātīgajiem, moksifloksacīns palielināja digoksīna maksimālo koncentrāciju (C_{max}) apmēram par 30%, neietekmējot AUC un caurmēra līmeni. Nav nepieciešama īpaša piesardzība lietojot moksifloksacīnu vienlaicīgi ar digoksīnu.

Pētījumos ar brīvprātīgu diabēta slimnieku piedalīšanos vienlaicīgi tika lietots moksifloksacīns un glibenklamīds, kā rezultātā glibenklamīda maksimālā koncentrācija plazmā samazinājās apmēram par 21%. Teorētiski glibenklamīda un moksifloksacīna kombinēta lietošana var radīt vieglu un pārejošu hiperglikēmiju. Tomēr novērotās izmaiņas glibenklamīda farmakokinētikā neradīja izmaiņas farmakodinamiskajos parametros (glikozes līmenis asinīs, insulīns). Tādējādi starp glibenklamīdu un moksifloksacīnu netika atklāta klīniski nozīmīga mijiedarbība.

INR izmaiņas

Ir ziņas par daudziem gadījumiem, kad pacientiem, kuri lieto antibakteriālos līdzekļus, īpaši fluorhinolonus, makrolīdus, tetraciklīnus, kotrimoksazolu un dažus cefalosporīnus, paaugstinājusies iekšķīgi lietojamo antikoagulantu aktivitāte. Par riska faktoriem izrādījušies infekcijas un iekaisuma procesi, pacienta vecums un vispārējais stāvoklis. Šādos apstākļos ir sarežģīti novērtēt, vai INR (*International Normalised Ratio* - Starptautiskais standartizētais koeficients) izmaiņas ietekmējusi infekcija vai ārstēšana. Piesardzības pasākums šajā gadījumā būtu biežāka INR kontrolēšana. Ja nepieciešams, atbilstoši jāpielāgo iekšķīgi lietojamā antikoagulanta devas.

Klīniskie pētījumi neuzrādīja mijiedarbību, vienlaicīgi lietojot moksifloksacīnu ar ranitidīnu, probenecīdu, perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem, kalciju saturošiem uztura bagātinātājiem, parenterāli lietojamu morfīnu, teofilīnu vai itrakonazolu.

In vitro pētījumi ar cilvēka P450 sistēmas enzīmiem šīs atrades apstiprināja. Ņemot vērā šos rezultātus, ir maz ticama metaboliskā mijiedarbība caur P450 enzīmu sistēmu.

Mijiedarbība ar pārtiku

Moksifloksacīnam nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības ar pārtiku, tai skaitā piena produktiem.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav pārbaudīts moksifloksacīna drošums cilvēka grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Tā kā eksperimentu laikā nenobriedušiem dzīvniekiem tika novēroti fluorhinolonu izraisīti skrimšļaudu bojājumi svaru noturošajās locītavās un ir aprakstīti atgriezeniski locītavu bojājumi bērniem, kas lieto dažus fluorhinolonus, grūtniecības laikā moksifloksacīnu lietot nedrīkst (skatīt apakšpunktu 4.3).

Zīdīšana

Nav pieejami dati par lietošanu laktācijas vai krūts barošanas laikā. Pirmsklīnisko pētījumu dati liecina, ka neliels daudzums moksifloksacīna nonāk pienā. Tā kā nav pieejami dati par cilvēkiem un eksperimentu laikā nenobriedušiem dzīvniekiem tika novēroti fluorhinolonu izraisīti skrimšļaudu bojājumi svaru noturošajās locītavās, zīdīšanas laikā moksifloksacīnu lietot nedrīkst (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par moksifloksacīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr fluorhinoloni, arī moksifloksacīns, var negatīvi ietekmēt pacienta spējas vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus CNS reakcijas dēļ (piemēram, reibonis, skatīt apakšpunktu 4.8) vai akūtas un īslaicīgas samaņas zaudēšanas (sinkope, skatīt apakšpunktu 4.8) dēļ.

Pacientiem jāiesaka novērtēt, kāda ir moksifloksacīna ietekme uz viņiem, pirms vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Zemāk norādītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos, lietojot 400 mg moksifloksacīna vienreiz dienā iekšķīgi vai intravenozi, sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam:

Izņemot sliktu dūšu un caureju, visu pārējo blakusparādību sastopamības biežums bija mazāks par 3%.

Sistēmas orgānu grupa	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1000	Ļoti reti ≤1/10 000
Infekcijas un infestācijas	Rezistentu baktēriju vai sēnīšu izraisīta superinfekcija (piemēram, mutes dobuma un maksts kandidoze)			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija Leikopēnija(s) Neitropēnija Trombocitopēnija Trombocitēmija Asins eozinofīlija Pagarināts protrombīna laiks/ palielināts INR		Paaugstināts protrombīna līmenis/ samazināts INR

Sistēmas orgānu grupa	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1000	Ļoti reti ≤1/10 000
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiska reakcija (skatīt apakšpunktu 4.4)	Anafilakse, tai skaitā ļoti reti dzīvību apdraudošs šoks (skatīt apakšpunktu 4.4) Alerģiska tūska/ angioneirotiska tūska (tai skaitā potenciāli dzīvību apdraudoša balsenes tūska, skatīt apakšpunktu 4.4)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperlipidēmija	Hiperglikēmija Hiperurikēmija	
Psihiskie traucējumi		Trauksmes reakcijas Psihomotora hiperaktivitāte/ uzbudinājums	Emocionāla nenoturība Depresija (ļoti retos gadījumos var pāriet sevi apdraudošā uzvedībā) Halucinācijas	Depersonalizācija Psihotiska reakcija (var pāriet sevi apdraudošā uzvedībā)

Sistēmas orgānu grupa	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1000	Ļoti reti ≤1/10 000
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis	Par- / dizestēzija Garšas sajūtas traucējumi (arī garšas sajūtas zudums ļoti retos gadījumos) Apjukums un dezorientācija Miega traucējumi (galvenokārt bezmiegs) Trīce Vertigo Miegainība	Hipoestēzija Ožas sajūtas traucējumi (arī ožas zudums) Patoloģiski sapņi Koordinācijas traucējumi (arī gaitas traucējumi, īpaši reiboņa vai vertigo dēļ) Krampji, tai skaitā <i>grand mal</i> lēkmes (skatīt apakšpunktu 4.4) Uzmanības traucējumi Runas traucējumi Amnēzija	Hiperestēzija
Acu bojājumi		Redzes traucējumi, arī diplopija un redzes miglošanās (īpaši CNS reakciju laikā, skatīt apakšpunktu 4.4)		
Ausu un labirinta bojājumi			Troksnis ausīs	
Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi	QT intervāla pagarināšanās pacientiem ar hipokaliēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4)	QT intervāla pagarināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4) Sirdsklauves Tahikardija Priekškambaru mirdzaritmija Stenokardija Vazodilatācija	Kambaru tahiaritmija Sinkope (akūts un īslaicīgs samaņas zudums) Hipertensija Hipotensija	Nespecifiska aritmija <i>Torsade de pointes</i> (skatīt apakšpunktu 4.4) Sirdsdarbības apstāšanās (skatīt apakšpunktu 4.4)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa (tostarp astmatiski stāvokļi)		

Sistēmas orgānu grupa	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1000	Ļoti reti ≤1/10 000
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana Sāpes kuņģa un zarnu traktā un vēdera sāpes Caureja	Anoreksija Aizcietējums Dispepsija Meteorisms Gastrīts Paaugstināts amilāzes līmenis	Disfāģija Stomatīts Antibiotiku izraisīts kolīts (tai skaitā pseidomembranozais kolīts, ļoti retos gadījumos saistīts ar dzīvību apdraudošām komplikācijām, skatīt apakšpunktu 4.4)	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis	Aknu bojājums (arī LDH līmeņa paaugstināšanās) Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās Gamma-glutamil-transferāzes līmeņa paaugstināšanās Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Dzelte Hepatīts (galvenokārt holestātisks)	Zibensformas hepatīts, kas var izraisīt dzīvību apdraudošu aknu mazspēju (tai skaitā ar letālu iznākumu) (skatīt apakšpunktu 4.4)
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze Izsitumi Nātrene Sausa āda		Bullozas ādas reakcijas, tādas kā Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiskā epidermas nekrolīze (iespējams, dzīvību apdraudoša, skatīt apakšpunktu 4.4)

Sistēmas orgānu grupa	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1000	Ļoti reti ≤1/10 000
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija Mialģija	Tendinīts (skatīt apakšpunktu 4.4) Muskuļu krampji Muskuļu raustīšanās	Cīpslas plīsums (skatīt apakšpunktu 4.4) Artrīts Muskuļu stīvums <i>Myasthenia gravis</i> simptomu saasināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dehidratācija	Nieru darbības traucējumi (arī paaugstināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs) Nieru mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4)	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Reakcijas injekcijas un infūzijas vietā	Slikta pašsajūta (pārsvarā astēnija vai nogurums) Sāpes (arī muguras, krūšu, iegurņa un ekstremitāšu sāpes) Svīšana	Tūska	

Sekojošām blakusparādībām ir augstāka biežuma kategorija pacientu apakšgrupā, kas ārstēti ar i.v. terapiju ar vai bez sekojošas perorālas terapijas:

Bieži: paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis
Retāk: kambaru tahiaritmijas, hipotensija, tūska, antibiotiku izraisīts kolīts (tai skaitā pseidomembranozais kolīts, ļoti retos gadījumos saistīts ar dzīvību apdraudošām komplikācijām, skatīt apakšpunktu 4.4), krampji, tostarp *grand mal* lēkmes (skatīt apakšpunktu 4.4), halucinācijas, nieru darbības traucējumi (arī paaugstināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs), nieru mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4).

Citu fluorhinolonu lietošanas laikā ir konstatētas tālāk uzskaitītās blakusparādības, kas varētu būt iespējamās arī ārstēšanas laikā ar moksifloksacīnu: pārejošs redzes zudums, hipernatriēmija, hiperkalciēmija, hemolīze, rabdomiolīze, fotosensitivitātes reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Nav specifisku pasākumu, kas būtu ieteicami gadījumos, kad notikusi nejauša pārdozēšana. Jāuzsāk vispārēja simptomātiska terapija. Ja vienlaicīgi ar moksifloksacīna 400 mg iekšķīgo vai intravenozu devu tiek lietota aktīvā ogle, zāļu sistēmiskā pieejamība samazinās par vairāk nekā 80% vai 20%, attiecīgi. Ja agrīnā absorbcijas stadijā tiek lietota aktīvā ogle, tas var būt noderīgi, lai novērstu pārmērīgu moksifloksacīna nokļūšanu organismā iekšķīgas pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Hinolonu grupas antibakteriāls līdzeklis, fluorhinolons.
ATĶ kods J01 MA 14.

Darbības mehānisms

Moksifloksacīns nomāc baktēriju II tipa topoizomerāzes (DNS girāzi un topoizomerāzi IV), kas nepieciešamas baktēriju DNS replikācijā, transkripcijā un reparācijā.

Farmakokinētika/Farmakodinamika

Fluorhinolonu raksturīga koncentrācija, no kuras atkarīga baktēriju nogalināšana. Fluorhinolonu farmakodinamikas pētījumi ar infekcijas modeļiem dzīvniekiem un klīniskie pētījumi cilvēkiem pierādīja, ka primārais efektivitāti noteicošais faktors ir AUC₂₄/MIK attiecība.

Rezistences mehānisms

Rezistence pret fluorhinolonu var rasties, notiekot mutācijām DNS girāzē un topoizomerāzē IV. Citi rezistences mehānismi var ietvert izplūdes sūkņa pārmērīgu darbību, necaurlaidību un DNS girāzes proteīnu mediatoru aizsardzību. Moksifloksacīna aktivitāti neietekmē rezistences mehānismi, kas raksturīgi citiem antibakteriālajiem līdzekļiem.

Robežvērtības

EUCAST klīniskās MIK robežvērtības moksifloksacīnam (31.01.2006):

Mikroorganisms	Jutīgs	Rezistents
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G grupas	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> un <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Ar sugām nesaistītas robežvērtības*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Ar sugām nesaistītas robežvērtības noteiktas galvenokārt, pamatojoties uz farmakokinētikas/farmakodinamikas datiem un ir neatkarīgi no MIK izkliedes starp specifiskām sugām. Tās paredzētas izmantošanai tikai sugām, kurām nav noteiktas sugai specifiskas robežvērtības un nav paredzētas lietošanai sugām, kurām vēl jānosaka interpretatīvie kritēriji (gramnegatīvi anaerobie mikroorganismi).		

Mikrobioloģiskais jutīgums

Iegūtās rezistences izplatība konkrētai sugai var variēt ģeogrāfiski un laikā un ir vēlama lokāla informācija par rezistenci, īpaši, ja tiek ārstētas smagas infekcijas. Ja rezistences vietējā izplatība ir tāda, ka līdzekļa pielietojums vismaz dažu infekcijas veidu gadījumā ir diskutabls, nepieciešamības gadījumā jājauc ekspertu padoms.

Parasti jutīgas sugas
<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (B grupa) <i>Streptococcus milleri</i> grupa* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> un <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (A grupa)
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaerobi mikroorganismi</u> <i>Prevotella</i> spp.*
<u>“Citi” mikroorganismi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Sugas, kuru iegūtā rezistence var radīt problēmu
<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobi mikroorganismi</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Mikroorganismi ar iedzimtu rezistenci
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktivitāte apmierinoši pierādīta klīniskos pētījumos. [#] ESBL sintezējoši celmi arī bieži ir rezistenti pret fluorhinoloniem ⁺ Meticilīna rezistentajiem <i>S.aureus</i> ir liela rezidences iespēja pret fluorhinoloniem. Ir ziņots, ka pret meticilīnu rezistentajiem <i>S.aureus</i> moksifloksacīna rezistence ir > 50 %.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbējamība un biopieejamība

Pēc vienas 400 mg intravenozas 1 stundu ilgās infūzijas maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas beigām bija aptuveni 4,1 mg/l, kas ir apmēram par 26% lielāka, salīdzinot ar to, kas novērota iekšķīgās lietošanas laikā (3,1 mg/l). AUC lielums pēc i/v lietošanas bija aptuveni 39 mg h/l, kas ir tikai mazliet lielāks, nekā pēc iekšķīgās lietošanas (35 mg h/l), saskaņā ar ko absolūtā biopieejamība ir apmēram 91%. Nav nepieciešamības pielāgot intravenozā moksifloksacīna devu pacienta vecumam vai dzimumam. Farmakokinētika ir lineāra pēc vienreizējas iekšķīgas devas 50 - 1200 mg robežās, līdz 600 mg vienreizējas intravenozas devas un līdz 600 mg reizi dienā, lietojot vairāk kā 10 dienas.

Izkliede

Moksifloksacīns ātri izplatās ekstravazālā telpā. Līdzsvara stāvokļa izklijes tilpums (Vss) ir aptuveni 2 l/kg. *In vitro* un *ex vivo* eksperimenti parādīja, ka saistīšanās ar proteīniem ir apmēram 40 - 42% neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. Moksifloksacīns galvenokārt saistās ar seruma albumīnu.

Maksimālā koncentrācija 5,4 mg/kg un 20,7 mg/l (ģeometriskais vidējais) attiecīgi tika sasniegta bronhiālajā gļotādā un epiteliālā slāņa šķidrumā 2,2 stundas pēc perorālās devas. Attiecīgā maksimālā koncentrācija alveolārajos makrofāgos bija 56,7 mg/kg. Ādas pūšļveida izsitumu šķidrumā 10 stundas pēc intravenozas ievadīšanas koncentrācija bija 1,75 mg/l. Aptuveni 1,8 stundas pēc intravenozas devas ievadīšanas intersticiālajā šķidrumā konstatētā nesaistīto zāļu koncentrācijas laika līkne bija līdzīga nesaistīto zāļu maksimālai koncentrācijai plazmā, kas attiecīgi ir 1,0 mg/l (ģeometriskais vidējais).

Metabolisms

Moksifloksacīns tiek pakļauts II fāzes biotransformācijai un tiek izvadīts caur nierēm (apmēram 40%) un ar žulti/fēcēm (apmēram 60%) gan kā neizmainītas zāles, gan sulfo- savienojuma veidā (M1) un kā glikuronīds (M2). M1 un M2 ir vienīgie metabolīti cilvēkam, abi mikrobioloģiski neaktīvi.

Klīniskajos I fāzes un *in vitro* pētījumos netika konstatēta metaboliska farmakokinētiska mijiedarbība ar citām zālēm, kas tiek pakļautas I fāzes biotransformācijai, iesaistoties citohroma P450 enzīmiem. Nav pierādīts oksidatīvais metabolisms.

Eliminācija

Moksifloksacīna vidējais terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 12 stundas. Vidējais šķīstamais kopējais organisma klīrenss pēc 400 mg devas ir no 179 līdz 246 ml/min. Pēc 400 mg intravenozas infūzijas ar urīnu izvadīto neizmainīto zāļu daudzums bija apmēram 22%, ar fēcēm apmēram 26%. Pēc intravenozas zāļu ievadīšanas tiek izvadīts 98% devas (kā neizmainītas zāles un metabolīti). Renālais klīrenss ir 24 - 53 ml/min robežās, ņemot vērā daļējo reabsorbciju kanāliņos. Moksifloksacīna vienlaicīga lietošana ar ranitidīnu vai probenecīdu neietekmēja tā renālo klīrensu.

Moksifloksacīna farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar nieru darbības traucējumiem būtiski neatšķīrās (ieskaitot kreatinīna klīrensu >20 ml/min/1,73 m²). Ja nieru darbība pasliktinās, M2 metabolīta (glikuronīda) koncentrācija palielinās līdz 2,5 reizēm (ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min/1,73 m²).

Pamatojoties uz pašreiz pieejamajiem pētījumu datiem par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (A, B klase pēc Child Pugh klasifikācijas) nav iespējams noteikt, vai ir kādas atšķirības, salīdzinot ar veselu brīvprātīgo rezultātiem. Aknu darbības traucējumi ir saistīti ar lielāku M1 koncentrāciju plazmā, kamēr pašu zāļu koncentrācija ir samērojama ar koncentrāciju veseliem brīvprātīgajiem. Klīniskā pieredze par moksifloksacīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir nepietiekama.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Atkārtotu devu standartpētījumos moksifloksacīns uzrādīja hematoloģisku toksicitāti un hepatotoksicitāti grauzējiem un ne-grauzējiem. Pērtiķiem tika novērota toksiska iedarbība uz CNS. Šī iedarbība radās pēc lielu moksifloksacīna devu lietošanas vai ilgstošas ārstēšanas.

Suņiem augstas iekšķīgi lietotas devas (≥ 60 mg/kg), pēc kurām plazmas koncentrācija sasniedza ≥ 20 mg/l, izraisīja izmaiņas elektroretinogrammā un, atsevišķos gadījumos, tīklenes atrofiju.

Pēc intravenozas ievadīšanas iegūtie dati, kas norāda uz sistēmisku toksicitāti bija vairāk izteikti, ja moksifloksacīns tika ievadīts bolus injekcijas veidā (45 mg/kg), bet netika novēroti, ja moksifloksacīns (40 mg/kg) tika ievadīts lēnas infūzijas veidā ilgāk kā 50 minūtes.

Pēc intraarteriālas injekcijas tika konstatētas periarteriālo mīksto audu iekaisīgas izmaiņas, kas nozīmē, ka jāizvairās no moksifloksacīna ievadīšanas artērijās.

Moksifloksacīns *in vitro* testos, izmantojot baktērijas un zīdītāju šūnas, ir parādījis genotoksicitāti. *In vivo* testos netika konstatēti nekādi pierādījumi genotoksicitātei, lai gan moksifloksacīns tika lietots ļoti augstās devās. Moksifloksacīns nebija kancerogēns iniciēšanas un veicināšanas pētījumā žurkām.

In vitro moksifloksacīns ietekmēja sirds elektrofizioloģiskās īpašības, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, lai gan tas tika novērots tikai pie augstas koncentrācijas.

Pēc moksifloksacīna intravenozas ievadīšanas suņiem (30 mg/kg infūzija ilgāk kā 15, 30, vai 60 minūtes) QT pagarināšanās pakāpe bija nepārprotami atkarīga no infūzijas ātruma, tas ir, jo īsāks infūzijas laiks, jo izteiktāka QT pagarināšanās. Netika novērota QT pagarināšanās, ja 30 mg/kg deva tika ievadīta infūzijas veidā ilgāk kā 60 minūtes.

Reprodukcijas pētījumi žurkām, trušiem un pērtiķiem parādīja, ka notiek moksifloksacīns šķērso placentu. Pētījumi ar žurkām (iekšķīgi un intravenozi) un pērtiķiem (iekšķīgi) nepierādīja teratogenitāti vai auglības samazināšanos pēc moksifloksacīna lietošanas. Trušu augļiem tika konstatēta neliela mugurkaula un ribu deformāciju skaita palielināšanās, bet tikai devās (20 mg/kg intravenozi), kas izraisīja smagu toksicitāti mātei. Pērtiķiem un trušiem palielinājās abortu biežums pie moksifloksacīna koncentrācijas plazmā, kas ir terapeitiska cilvēkam.

Ir zināms, ka hinoloni, ieskaitot moksifloksacīnu, rada bojājumus galveno daudzskūstīgo locītavu skrimšļaudos nepieaugušiem dzīvniekiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Sālsskābe (pH regulēšanai)
Nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Tālāk uzskaitītie šķīdumi ir nesaderīgi ar moksifloksacīna šķīdumu infūzijām:

Nātrijs hlorīda 10% un 20% šķīdums

Nātrijs hidroģēnkarbonāta 4,2% un 8,4% šķīdums

Zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Poliolefīna maiss: 3 gadi

Stikla pudele: 5 gadi

Pēc atvēršanas un/vai atšķaidīšanas izlietot nekavējoties.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatdzesēt un nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Poliolefīna maisiņi ar polipropilēna izvadu, kas pārklāts ar alumīnija foliju. 250 ml maisiņi iepakoti kartona kastītēs pa 5 vai 12.

Caurspīdīga stikla pudeles (2. tips) ar hlorbutila gumijas korķi. 250 ml pudele ir pieejama iepakojumā ar 1 vai 5 pudelēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Šīs zāles ir paredzētas vienreizējai lietošanai. Neizmantotais šķīdums ir jāiznīcina.

Tālāk uzskaitītie šķīdumi var tikt izmantoti vienā infūzijā ar moksifloksacīna 400 mg šķīdumu infūzijām:

ūdens injekcijām, 0,9% nātrija hlorīds, 1M nātrija hlorīds, 5%/10%/40% glikoze, 20% ksilitols, Ringera šķīdums, kompleksie nātrija laktāta šķīdumi (Hartmana šķīdums, Ringera-laktāta šķīdums).

Moksifloksacīna šķīdumu infūzijām nedrīkst jaukt kopā vienā infūzijā ar citiem medikamentiem.

Nelietojiet šķīdumu, ja pamanāt jebkādas daļiņas tajā vai arī, ja šķīdums ir duļķains.

Uzglabājot vēsā vietā, var parādīties nogulsnes, kas atkal izšķīdīs istabas temperatūrā. Tādēļ ieteicams neglabāt šo infūziju šķīdumu ledusskapī.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

Bayer HealthCare AG
D-51368
Leverkusen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (I)

[Skatīt pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Skatīt pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KARTONA IEPAKOJUMS UN ETIĶETE VIENAI STIKLA PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Octegra un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 400 mg/250 ml šķīdums infūzijām
[Skatīt Pielikumu I – Aizpilda nacionāli]
Moxifloxacinum hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 pudele ar 250 ml šķīduma satur 400 mg moksifloksacīna (hidrohlorīda veidā).
1 ml satur 1,6 mg moksifloksacīna hidrohlorīda veidā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai), ūdens injekcijām.
Nātrija saturs: 34 mmol/250 ml

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 x 250 ml
Multipakas sastāvdaļa

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai ievadīšanai.
Ievadīt nemainīgā infūzijas ātrumā ilgāk kā 60 minūtes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Lietot nekavējoties pēc pirmās atvēršanas un/vai atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt un nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS MULTIPAKAI - STIKLA PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Octegra un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 400 mg/250 ml šķīdums infūzijām
[Skatīt Pielikumu I – Aizpilda nacionāli]
Moxifloxacinum hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 pudele ar 250 ml šķīduma satur 400 mg moksifloksacīna (hidrohlorīda veidā).
1 ml satur 1,6 mg moksifloksacīna hidrohlorīda veidā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai), ūdens injekcijām.
Nātrija saturs: 34 mmol/250 ml

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 x 250 ml
Multipaka

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai ievadīšanai.
Ievadīt nemainīgā infūzijas ātrumā ilgāk kā 60 minūtes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Lietot nekavējoties pēc pirmās atvēršanas un/vai atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt un nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

JAIS IEPAKOJUMS UN MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Octegra un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 400 mg/250 ml šķīdums infūzijām
[Skatīt Pielikumu I – Aizpilda nacionāli]
Moxifloxacini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 maisiņš ar 250 ml šķīduma satur 400 mg moksifloksacīna (hidrohlorīda veidā).
1 ml satur 1,6 mg moksifloksacīna hidrohlorīda veidā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hlorīds, sālsskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai), ūdens injekcijām.
Nātrija saturs: 34 mmol/250 ml

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 maisiņš ar 250 ml šķīduma injekcijām

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai ievadīšanai.
Ievadīt nemainīgā infūzijas ātrumā ilgāk kā 60 minūtes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Lietot nekavējoties pēc pirmās atvēršanas un/vai atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt un nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS MAISIŅIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Octegra un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 400 mg/250 ml šķīdums infūzijām
[Skatīt Pielikumu I – Aizpilda nacionāli]
Moxifloxacini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 maisiņš ar 250 ml šķīduma satur 400 mg moksifloksacīna (hidrohlorīda veidā).
1 ml satur 1,6 mg moksifloksacīna hidrohlorīda veidā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, sāļsskābe (pH regulēšanai), nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai), ūdens injekcijām.
Nātrijs saturs: 34 mmol/250 ml

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5 maisiņi ar 250 ml šķīduma infūzijām
12 maisiņi ar 250 ml šķīduma infūzijām

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai ievadīšanai.
Ievadīt nemainīgā infūzijas ātrumā ilgāk kā 60 minūtes.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Lietot nekavējoties pēc pirmās atvēršanas un/vai atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt un nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Octegra un saistītie nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 400 mg/250 ml šķīdums infūzijām

[Skatīt Pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

Aktīvā viela: *Moxifloxacin*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Octegra un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Octegra lietošanas
3. Kā lietot Octegra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Octegra
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR OCTEGRA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Octegra kā aktīvo vielu satur moksifloksacīnu, kas pieder antibiotiku grupai, ko sauc par fluorhinoloniem. Octegra iznīcina baktēriju izraisītas infekcijas, ja tās izraisījušas baktērijas, kas ir jutīgas pret moksifloksacīnu.

Octegra lieto pieaugušajiem šādu baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai:

- ārpus stacionāra radusies plaušu infekcija (pneimonijs),
- ādas un mīksto audu infekcijas.

2. PIRMS OCTEGRA LIETOŠANAS

Sazinieties ar ārstu, ja neesat pārliecināts, vai piederat kādai no tālāk aprakstītajām pacientu grupām.

Nelietojiet Octegra šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģijs (paaugstināta jutība) pret moksifloksacīnu vai jebkurām citām hinolonu grupas antibiotikām, vai kādu citu zāļu sastāvdaļu (skatīt apakšpunktu 6. *Sīkāka informācija*);
- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja esat bērns vai augošs pusaudzis;
- ja Jums iepriekš ir bijusi cīpslu slimība vai bojājumi, kas saistāmi ar ārstēšanu ar hinolonu grupas antibiotikām (skatīt apakšpunktu *Īpaša piesardzība...* un 4. *Iespējamās blakusparādības*);
- ja Jums ir iedzimts vai konstatēts iegūts stāvoklis, kas saistīts ar noteiktām, patoloģiskām elektrokardiogrammas (EKG - sirdsdarbības elektriskā pieraksta) pārmaiņām;
- ja Jums ir sāļu līdzsvara izmaiņas asinīs, īpaši, ja asinīs ir zema kālija koncentrācija (hipokaliēmija), kas pašlaik nav izārstēta;
- ja Jums ir ļoti lēna sirdsdarbība (bradikardija);
- ja Jums ir vāja sirds (sirds mazspēja);

- ja Jums iepriekš ir bijuši sirds ritma traucējumi (aritmijas);
- ja lietojat citas zāles, kas izraisa noteiktas, patoloģiskas EKG pārmaiņas (skatīt apakšpunktu *Citu zāļu lietošana*);
- ja Jums ir smaga aknu slimība vai aknu enzīmu (transamināžu) līmenis, kas 5 reizes pārsniedz augšējo normas robežu.

Īpaša piesardzība, lietojot Octegra, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Octegra lietošanas pirmo reizi

- Octegra var īslaicīgi izmainīt Jūsu sirds EKG, kas ļoti retos gadījumos var radīt dzīvībai bīstamus sirds ritma traucējumus. Ja Jūs esat sieviete, vai gados vecāka persona, Jūs varat būt jutīgāks pret izmaiņām EKG. Ja asinsapgāde Jūsu sirds muskulim ir traucēta, konsultējieties ar ārstu pirms Octegra lietošanas, jo tas var paaugstināt sirds ritma traucējumu risku.
- Ja Jūs pašlaik lietojat jebkādas zāles, kas samazina Jūsu kālija līmeni asinīs, konsultējieties ar ārstu pirms Octegra lietošanas, jo tas var paaugstināt sirds ritma traucējumu risku.
- Ja Jums rodas sirdsklauves vai neregulāri sirdspuksti ārstēšanas laikā, Jums jāpārtrauc Octegra lietošana un nekavējoties jāsazinās ar ārstu.
- Ja Jūs ciešat no epilepsijas vai slimības, kas var izraisīt krampjus, izstāstiet to ārstam pirms Octegra lietošanas.
- Ja jūs ciešat no *myasthenia gravis*, Octegra var pasliktināt slimības simptomus. Ja Jums šķiet, ka esat ietekmēts, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.
- Ja Jums vai jebkuram Jūsu ģimenes loceklim ir glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes trūkums (reta iedzimta slimība), informējiet par to savu ārstu, kurš Jums ieteiks, vai Octegra Jums ir piemērots.

Lietojoš Octegra

- Palielinoties devai un infūzijas ātrumam vēnā var palielināties sirds traucējumu risks.
- Octegra jāievada tikai intravenozi (vēnā) un to nedrīkst ievadīt artērijā.
- Pastāv neliela iespēja, ka Jums radīsies pēkšņa, smaga, alerģiska reakcija (anafilaktiskā reakcija/šoks) jau lietojot pirmo devu, ar simptomiem, kas var izpausties kā: saspīlētas sajūta krūtīs, apreibuma sajūta, slikta pašsajūta vai sajūta, ka ģībsiet, reibšanas sajūta stāvēt. Ja tā notiek, Octegra šķidruma infūzijām lietošana nekavējoties jāpārtrauc un Jums par to jāinformē ārsts.
- Octegra var izraisīt strauju un smagu aknu iekaisumu, kas var radīt dzīvību apdraudošu aknu mazspēju (tai skaitā ar nāves gadījumiem, skatīt apakšpunktu 4. Iespējamās blakusparādības). Lūdzu konsultēties ar ārstu pirms turpināt ārstēšanos gadījumā, ja Jums pēkšņi parādās slikta pašsajūta vai novērojat acu baltumu dzelti, tumšu urīnu, ādas niezi, noslieci uz asiņošanu vai domāšanas traucējumus, vai vājumu
- Ja Jums rodas ādas reakcijas vai pūšļi uz ādas un/vai ādas lobīšanās un/vai gļotādas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4. Iespējamās blakusparādības), pirms turpināt ārstēšanu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- Pēc antibiotiku, tai skaitā Octegra, lietošanas vai tās laikā Jums var rasties caureja. Ja tā kļūst smaga vai ilgstoša, vai ja ievērojat, ka Jūsu izkārnījumi satur asinis vai gļotas, Jums nekavējoties jāpārtrauc Octegra lietošana un jākonsultējas ar ārstu. Šādā gadījumā Jūs nedrīkstat lietot zāles, kas aptur vai palēnina zarnu kustības.
- Ja esat gados vecāks cilvēks ar pastāvošām nieru problēmām, uzmaniet, lai Jūsu šķidruma uzņemšana ir pietiekoša, jo dehidratācija var palielināt nieru mazspējas risku.
- Octegra dažreiz var izraisīt cīpslu sāpes vai iekaisumu, īpaši, ja esat gados vecāks cilvēks vai ja pašlaik tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem. Pēc pirmo sāpju un iekaisuma pazīmju parādīšanās Jums nekavējoties jāpārtrauc Octegra lietošana, jānodrošina skartā locekļa nekustīgums un jākonsultējas ar ārstu.
- Ja Jums ir traucēta redze vai Jums rodas jebkādi citi acu traucējumi Octegra lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar acu speciālistu.

- Hinolonu grupas antibiotikas var padarīt Jūsu ādu jutīgāku pret saules gaismu vai UV starojumu. Jums jāizvairās no ilgstošas uzturēšanās saules gaismā vai spēcīgā saules gaismā, un Jūs nedrīkstat izmantot solāriju vai jebkādu citu UV staru lampu Octegra lietošanas laikā.
- Pieredze ar secīgu intravenozu/iekšķīgu Octegra izmantošanu ārpus stacionāra radušās plaušu infekcijas (pneimonijas) ārstēšanai ir ierobežota.
- Octegra iedarbība, ārstējot smagus apdegumus, dziļo audu infekcijas, lielas, strutojošas čūlas (abscesus) un diabētiskas pēdas infekcijas ar osteomielītu (kaulu smadzeņu infekciju) nav pierādīta.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm bez Octegra, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Lietojot Octegra, uzmanieties šādos gadījumos:

- ja lietojat Octegra un citas zāles, kas ietekmē Jūsu sirdi, pastāv lielāks sirds ritma pārmaiņu risks. Tāpēc ārstēšanas laikā ar Octegra nelietojiet šādas zāles: zāles, kas pieder zāļu grupai, ko dēvē par antiaritmiskiem līdzekļiem (piemēram, hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds), neiroleptiskus līdzekļus (piemēram, fenotiazīns, pimozijs, sertindols, haloperidols, sultoprijs), tricikliskos antidepresantus, dažus pretmikrobu līdzekļus (piemēram, sparfloksacīns, intravenozi ievadīts eritromicīns, pentamīds, līdzekļi pret malāriju, īpaši, halofantrīns), dažus prethistamīna līdzekļus (piemēram, terfenadīns, astemizols, mizolastīns) un citas zāles (piemēram, cisaprijs, intravenozi ievadīts vinkamīns, bepridils un difemanīls).
- Īpaša uzraudzība ir nepieciešama, ja Jūs lietojat citas zāles, kas var pazemināt kālija līmeni vai palēnināt sirdsdarbību, jo tās var arī paaugstināt nopietnu sirds ritma traucējumu risku Octegra lietošanas laikā.
- ja pašlaik lietojat perorālus antikoagulantus (piemēram, varfarīnu), Jūsu ārstam var būt nepieciešams novērot Jūsu asins recēšanas laiku.

Octegra lietošana kopā ar uzturu

Octegra iedarbību neietekmē uzturs, tostarp arī piena produkti.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Octegra, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Octegra var izraisīt reiboni vai apreibuma sajūtu, vai Jūs varat uz īsu brīdi zaudēt samaņu. Ja Jums rodas šādas izpausmes, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Octegra sastāvdaļām

Šīs zāles satur 787 mg (apmēram 34 mmol) nātrija vienā devā. Ja Jūs ievērojat diētu ar sāls kontroli, nekavējoties informējiet savu ārstu.

3. KĀ LIETOT OCTEGRA

Octegra Jums vienmēr ievadīs ārsts vai veselības aprūpes speciālists.

Parastā deva pieaugušajiem ir viena pudele vai maisījš vienreiz dienā.

Octegra ir paredzēts intravenozai lietošanai. Jūsu ārstam jānodrošina, ka infūzija tiek ievadīta vienmērīgā plūsmā 60 minūšu laikā.

Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar mazu ķermeņa masu vai pacientiem ar nieru problēmām deva nav jāpielāgo.

Jūsu ārsts noteiks terapijas ilgumu ar Octegra. Dažos gadījumos ārsts var uzsākt ārstēšanu ar Octegra šķīdumu infūzijām un to turpināt ar Octegra tabletēm.

Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no infekcijas tipa un tā, cik laba ir Jūsu atbildes reakcija uz ārstēšanu, bet ieteicamie Octegra terapiju ilgumi ir:

- ārpus stacionāra iegūta plaušu infekcija (pneimoniya) 7 – 14 dienas

Lielākajai daļai pacientu ar pneimoniju terapija tika nomainīta uz ārstēšanu ar iekšķīgi lietojamu Octegra 4 dienu laikā.

- ādas un mīksto audu infekcijas 7 – 21 diena

Pacientiem ar komplikētām ādas un ādas struktūru infekcijām vidējais intravenozas terapijas ilgums bija apmēram 6 dienas, un vidējais kopējais terapijas laiks (kad infūzijas tika nomainītas pret tabletēm) bija 13 dienas.

Ir svarīgi pabeigt ārstēšanas kursu, pat ja Jūs jūtaties labāk jau pēc dažām dienām. Ja Jūs pārtrauksiet zāļu lietošanu pārāk ātri, infekcija var nebūt pilnīgi izārstēta, tā var atjaunoties vai Jūsu stāvoklis var pasliktināties, kā arī Jūs varat izraisīt baktēriju rezistenci pret antibiotikām.

Ieteicamo devu un ārstēšanas ilgumu nedrīkst pārsniegt (skatīt apakšpunktu 2. *Pirms Octegra...lietošanas, Īpaša piesardzība...*).

Ja esat saņēmis Octegra vairāk nekā noteikts

Ja uztraucaties, ka Jūs varētu būt saņēmis pārāk daudz Octegra, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja neesat saņēmis Octegra devu

Ja uztraucaties, ka Jūs varētu nebūt saņēmis Octegra devu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Octegra

Ja Jūs pārtrauksiet zāļu lietošanu pārāk ātri, infekcija var nebūt pilnīgi izārstēta. Konsultējieties ar savu ārstu, ja vēlaties pārtraukt ārstēšanu ar Octegra šķīdumu infūzijām vai Octegra tablešu lietošanu, pirms ārstēšanas kursa beigām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Octegra var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Turpmāk minētās blakusparādības novērotas Octegra terapijas laikā. Iespējamo nevēlamo blakusparādību biežuma izteikšanai izmantots sekojošs dalījums:

Ļoti bieži:	rodas biežāk nekā 1 no 10 pacientiem
Bieži:	rodas mazāk nekā 1 no 10 pacientiem, bet vairāk nekā 1 no 100 pacientiem
Retāk:	rodas mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, bet vairāk nekā 1 no 1000 pacientiem
Reti:	rodas mazāk nekā 1 no 1000 pacientiem, bet vairāk nekā 1 no 10 000 pacientiem
Ļoti reti:	rodas mazāk nekā 1 no 10 000 pacientiem, ieskaitot atsevišķus gadījumus
Nav zināms:	biežumu nav iespējams noteikt, ņemot vērā pieejamos datus

Infekcijas

Bieži: infekcijas, ko izraisa rezistentas baktērijas vai sēnītes, piemēram, mutes dobuma un maksts infekcijas, ko izraisa *Candida*

Asins un limfātiskā sistēma

Retāk: mazs sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits, mazs balto asins šūnu (leikocītu) skaits, mazs īpašu balto asins šūnu (neitrofilu) skaits, īpašu asins šūnu, kas nepieciešamas asins sarecēšanai (trombocītu), skaita samazināšanās vai pieaugums, specializētu balto asins šūnu (eozinofilu) skaita pieaugums, samazināta asins sarecēšana

Ļoti reti: palielināta asins sarecēšana

Alerģiskas reakcijas

Retāk: alerģiska reakcija

Reti: pēkšņa, smaga ģeneralizēta alerģiska reakcija, tostarp ļoti reti arī dzīvību apdraudošs šoks (piemēram, apgrūtināta elpošana, asinsspiediena pazemināšanās, paātrināts pulss), tūska (tostarp arī potenciāli dzīvību apdraudoša elpceļu tūska)

Laboratorijas pārbažu rezultātu pārmaiņas

Retāk: paaugstināts lipīdu (tauku) līmenis asinīs

Reti: paaugstināts cukura līmenis asinīs, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs

Psihiskie traucējumi

Retāk: trauksme, nemiers/uzbudinājums

Reti: emocionāla nestabilitāte, depresija (ļoti retos gadījumos novedot pie sevi apdraudošas uzvedības), halucinācijas

Ļoti reti: atšķirtības sajūta no sevis (sajūta, ka neesat pats), vājprāts (potenciāli novedot pie sevi apdraudošas uzvedības)

Nervu sistēma

Bieži: galvassāpes, reibonis

Retāk: tirpšanas (durstīšana) sajūta un/vai nejutīgums, garšas pārmaiņas (ļoti retos gadījumos garšas sajūtas zudums), apjukums un dezorientācija, miega traucējumi (biežāk bezmiegs), trīce, reibšanas (griešanās vai krišanas) sajūta, miegainība

Reti: ādas jutības traucējumi, smaržas sajūtas pārmaiņas (tostarp arī ožas sajūtas zudums), dīvaini sapņi, līdzsvara traucējumi un vāja koordinācija (reiboņa dēļ), krampji, traucēta koncentrēšanās spēja, apgrūtināta runa, daļēja vai pilnīgs atmiņas zudums

Ļoti reti: ādas jutības palielināšanās

Acis

Retāk: redzes traucējumi, tostarp dubultošanās un neskaidra redze

Ausis

Reti: zvanīšana/troksnis ausīs

Sirds-asinsvadu sistēma

Bieži: noteiktas sirds elektriskās aktivitātes (EKG) pārmaiņas pacientiem ar samazinātu kālija līmeni asinīs

Retāk: noteiktas sirds elektriskās aktivitātes (EKG) pārmaiņas, sirdsklauves, neregulāra vai ātra sirdsdarbība, smagi sirds ritma traucējumi, stenokardija, pietvīkums

Reti: patoloģiski ātra sirdsdarbība, ģibonis, augsts asinsspiediens, zems asinsspiediens

Ļoti reti: nespecifisks, patoloģisks sirds ritms, neregulāra sirdsdarbība (*Torsade de Pointes*), sirdsdarbības apstāšanās (skatīt apakšpunktu 2. *Pirms Octegra... lietošanas*)

Elpošanas sistēma

Retāk: apgrūtināta elpošana, tai skaitā astmātisks stāvoklis

Kuņģa-zarnu trakts

Bieži: slikta dūša, vemšana, kuņģa un vēdera sāpes, caureja

Retāk: ēstgribas trūkums, meteorisms un aizcietējums, kuņģa darbības traucējumi (gremošanas traucējumi/grēmas), kuņģa iekaisums, īpaša gremošanas enzīma (amilāzes) līmeņa pieaugums asinīs

Reti: apgrūtināta rīšana, mutes iekaisums, smaga caureja ar asiņu un/vai gļotu piejaukumu (antibiotiku izraisīts kolīts tai skaitā pseidomembranozais kolīts), kas ļoti retos gadījumos var izraisīt komplikācijas, kas ir dzīvību apdraudošas.

Aknas

Bieži: īpaša aknu enzīma (transamināzes) līmeņa pieaugums asinīs

Retāk: pavājināta aknu darbība (tostarp īpaša aknu enzīma (LDH) līmeņa pieaugums asinīs, bilirubīna daudzuma pieaugums asinīs, īpaša aknu enzīma (gamma-glutamyltransferāzes un/vai sārmainās fosfatāzes) līmeņa pieaugums asinīs

Reti: dzelte (ādas vai acu baltumu dzeltēšana), aknu iekaisums

Ļoti reti: straujš aknu iekaisums, kas potenciāli var izraisīt dzīvību apdraudošu aknu mazspēju (tai skaitā nāves gadījumus)

Āda

Retāk: nieze, izsitumi, nātrene, sausa āda

Ļoti reti: ādas un gļotādas pārmaiņas (sāpīgas čūlgas mutē/degunā vai uz dzimumlocekļa/makstī), potenciāli dzīvību apdraudošas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze)

Muskuļu un locītavu sistēma

Retāk: locītavu sāpes, muskuļu sāpes

Reti: cīpslu sāpes un tūska (tendinīts), muskuļu krampji, muskuļu spazmas

Ļoti reti: cīpslas plīsums, locītavu iekaisums, muskuļu stīvums, *Myasthenia gravis* simptomu pasliktināšanās.

Nieres

Retāk: dehidratācija

Reti: nieru darbības pavājināšanās (tostarp īpašu nieru laboratorijas pārbaužu rezultātos palielināts, piemēram, urīnvielas un kreatinīna daudzums), nieru mazspēja

Vispārējās blakusparādības

Retāk: slikta pašsajūta (pārsvarā vājums vai nogurums), sāpes, piemēram, muguras, krūšu, iegurņa un ekstremitāšu sāpes, svīšana

Reti: tūska (plaukstu, pēdu, potīšu, lūpu, mutes, rīkles)

Infūzijas vieta

Bieži: sāpes vai iekaisums injekcijas vietā

Retāk: vēnas iekaisums

Pacientiem, kas ārstēti intravenozi, biežāk novēroti šādi simptomi:

Bieži: īpaša aknu enzīma (gamma-glutamyltransferāzes) līmeņa pieaugums asinīs

Retāk: patoloģiski ātra sirdsdarbība, zems asinsspiediens, tūska (plaukstu, pēdu, potīšu, lūpu, mutes, rīkles), smaga caureja ar asiņu un/vai gļotu piejaukumu (antibiotiku izraisīts

kolīts), kas ļoti retos gadījumos var izraisīt komplikācijas, kas ir dzīvību apdraudošas, krampji, halucinācijas, nieru darbības pavājināšanās (tostarp īpašu nieru laboratorijas pārbažu rezultātos palielināts, piemēram, urīnvielas un kreatinīna daudzums), nieru mazspēja

Bez tam ļoti retos gadījumos ziņots par šādām blakusparādībām, kas sekojušas pēc ārstēšanas ar citām hinolonu grupas antibiotikām, kas, iespējams, varētu rasties arī Octegra terapijas laikā: pārejošs redzes zudums, paaugstināts nātrija līmenis asinīs, paaugstināts kalcija līmenis asinīs, palielināta sarkano asins šūnu sabrukšana, muskuļu reakcijas ar muskuļu šūnu bojājumu, palielināta ādas jutība pret saules gaismu vai UV starojumu.

Ja novērojat kādas blakusparādības, īpaši, ja kāda no blakusparādībām Jums izpaužas smagi, vai ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam nekavējoties par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam, lai saņemtu padomu pirms nākamās devas lietošanas.

5. KĀ UZGLABĀT OCTEGRA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Octegra pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles vai maisiņa etiķetes un kastītes.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Lietot nekavējoties pēc pirmās atvēršanas un/vai atšķaidīšanas.

Šis produkts ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

Vēsā temperatūrā var izkrist nogulsnes, kas istabas temperatūrā atkal izšķīst. Nelietot, ja ievērojat jebkādas redzamas nogulsnes vai ja šķīdums ir duļķains.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Octegra satur

- Aktīvā viela ir moksifloksacīns. Katra pudele vai maisiņš satur 400 mg moksifloksacīna hidrohlorīda veidā. 1 ml satur 1,6 mg moksifloksacīna hidrohlorīda veidā. Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, sālskābe (pH regulēšanai), nātrija hidroksīds (pH regulēšanai) un ūdens injekcijām.

Octegra ārējais izskats un iepakojums

Octegra ir dzidrs, dzeltens šķīdums infūzijai.

Octegra ir iepakots kartona kārbā, kas satur 250 ml stikla pudeli ar hlorbutila gumijas aizbāzni. Iepakojumā ir 1 vai 5 pudeles.

Octegra ir iepakots kartona kārbā, kas satur 250 ml poliolefelīna maisiņus ar polipropilēna atveri. Kas noslēgta ar alumīnija folijas pārklājumu. Iepakojumā ir 5 vai 12 maisiņi.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Aizpilda nacionāli]

[Skatīt pielikumu I – Aizpilda nacionāli]

Austrija:	Octegra
Beļģija:	Proflox
Francija :	Octegra
Vācija:	Octegra
Grieķija:	Octegra
Luksemburga:	Proflox
Nīderlande:	Octegra
Portugāle :	Proflox

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

[Aizpilda nacionāli]

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Octegra var ievadīt caur T katetru kopā ar šādiem šķīdumiem:
ūdeni injekcijām, 0,9% nātrija hlorīdu, 1 molāru nātrija hlorīdu, 5%/10%/40% glikozi, 20% ksilitolu, Ringera šķīdumu, saliktu nātrija laktāta šķīdumu (Hartmaņa šķīdumu, Ringera-laktāta šķīdumu).
Octegra nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm.

Šādi šķīdumi bija nesaderīgi ar Octegra:
Nātrija hlorīda 10% un 20% šķīdumi,
Nātrija bikarbonāta 4,2% un 8,4% šķīdumi