

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ(CI) FARMACEUTYCZNA(YCH), MOC(Y) PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA(DRÓG) PODANIA, WNIOSKODAWCA(Y), PODMIOT(Y)
ODPOWIEDZIALNY(E) POSIADAJĄCY(E) POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Austria	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Austria		Avelox 400mg - Infusionslösung	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Belgia	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgia		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Cypr		Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Grecja	Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Republika Czech		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy	Avelox 400 mg/ 250 ml infuzji roztok	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Dania	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Estonia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Finlandia	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Francja		Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex Francja	Izilox 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Niemcy	Bayer Vital GmbH Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy		Avalox 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Grecja	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Grecja		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Węgry	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Węgry		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Irlandia	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road, Dublin 18 Irlandia		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Włochy		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy	Avalox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Łotwa	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Litwa	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Luksemburg	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgia		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Malta	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy		Avalox 400 mg / 250 ml roztwór do infuzji	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Holandia	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holandia		Avelox 400 mg / 250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Polska		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy	Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Portugalia		BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugalia	Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Republika Słowacji	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy		AVELOX 400 mg / 250 ml infuzyjny roztok	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Słowenia	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Słowenia		Avelox 400 mg / 250 ml roztwór do infundowania	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Hiszpania		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy	Muzolil	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Szwecja	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Niemcy		Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml
Wielka Brytania		Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Wielka Brytania	Avelox	400 mg	Roztwór do infuzji	Podanie dożylne	400 mg / 250 ml

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE ORAZ PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII
I ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA
OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU AVALOX POD RÓŻNYMI NAZWAMI (PATRZ ANEKS I)

Chlorowodorek moksyflokscyny jest syntetycznym lekiem przeciwbakteryjnym należącym do klasy fluorochinolonów. Pierwszy wniosek o dopuszczenie moksyflokscyny podawanej dożylnie do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc (ang. community-acquired pneumonia, CAP) przedłożony w 2002 r. zawierał dane uzyskane od 550 leczonych moksyflokscyną pacjentów z dwóch badań klinicznych z grupą kontrolną, które później uzupełniono o dane dodatkowych 942 pacjentów uczestniczących w 5 innych badaniach dotyczących leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc. Plan klinicznych prac rozwojowych dotyczących leczenia powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej (ang. complicated skin and skin structure infections, cSSSI) składał się z dwóch badań z grupą kontrolną stanowiących podstawę dla procedury dopuszczenia leku do obrotu. Moksyflokscyna podawana dożylnie została zarejestrowana we wskazaniu do stosowania w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc na podstawie procedury wzajemnego uznania w dwóch kolejnych rzutach w latach 2002 i 2004. W 2005 r. moksyflokscyna podawana dożylnie została dopuszczona do obrotu we wskazaniu do stosowania w leczeniu powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej (cSSSI) we wszystkich państwach, w których już wcześniej został dopuszczony do obrotu preparat podawany dożylnie w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc. Ponieważ w 60. dniu procedury arbitrażu grupa koordynacyjna ds. procedury wzajemnego uznania i zdecentralizowanych procedur – produkty dla ludzi (CMD(h)) nie przyjęła zgodnego stanowiska, postępowanie skierowano do CHMP. Główną kwestią sporną była konieczność doprecyzowania warunków stosowania leku. Uznano, że takie same ograniczenia, jakie CHMP przyjęła dla moksyflokscyny podawanej doustnie w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, należy uwzględnić we wskazaniach do stosowania w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc i powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej. Prawie zawsze po leczeniu moksyflokscyną podawaną dożylnie stosuje się lek doustnie i takie ograniczenie stosowania preparatu doustnego moksyflokscyny powinno znaleźć odzwierciedlenie w ChPL produktu podawanego dożylnie. CHMP przyjął listę pytań skierowanych do wnioskodawcy.

Leczenie powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej (ang. complicated Skin and Skin Structure Infections, cSSSI)

Wnioskodawca omówił skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania kolejno moksyflokscyny w postaci dożylnej i doustnej w leczeniu powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej i stwierdził, że wykazano równoważność działania oraz że na podstawie badań klinicznych i danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych po dopuszczeniu produktu do obrotu nie wykazano, by pacjenci leczeni moksyflokscyną byli narażeni na większe ryzyko zachorowania, w tym także na choroby serca i wątroby, niż pacjenci przyjmujący antybiotyki porównawcze. CHMP odnotował odpowiedź wnioskodawcy, ale stwierdził, że dane wskazują na przypuszczalnie mniejszą skuteczność moksyflokscyny niż komparatorów. Poza tym węższy 95% przedział ufności w analizach pierwszoplanowych przekraczał wartość -10% lub z nią graniczył, co przyczynia się do przyjęcia opinii, że zastosowanie moksyflokscyny w postaci dożylnej i doustnej nie stanowi optymalnej terapii w powikłanych infekcjach skóry i tkanki podskórnej. Uzyskane w zależności od patogenu chorobotwórczego rezultaty nie ujawniły żadnych potencjalnie niepokojących różnic między schematami leczenia. Sugerowano jednak, że moksyflokscyna może nie działać równie skutecznie na beztlenowce, co mogłoby korelować ze zmienną aktywnością wobec bakterii beztlenowych obserwowaną w warunkach *in vitro*. Co najistotniejsze, wskaźniki odpowiedzi na różne schematy leczenia w zakażeniach wywołanych przez gronkowce były porównywalne, tak jak odpowiedzi na leczenie w stosunkowo nielicznych zakażeniach wywołanych przez paciorkowce grupy A. Ogólnie rzecz ujmując, CHMP uznał, że dane dotyczące skuteczności działania moksyflokscyny w postaci dożylnej i doustnej nie są zbyt przekonujące i że ten fakt należy porównać z profilem bezpieczeństwa leku, co opisano w dalszej części dokumentu. CHMP jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka w leczeniu powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej moksyflokscyną w postaci dożylnej i doustnej jest korzystny tylko w przypadku sprecyzowania wskazań do stosowania.

Wnioskodawca przedstawił wyniki dwóch badań, stwierdzając, że odpowiedź bakteriologiczna na leczenie moksyflokscyną przemawiała za odpowiedzią kliniczną i że wskaźnik eradykacji bakteriologicznej wskazywał na zgodność działania moksyflokscyny w tych dwóch badaniach. CHMP podtrzymał jednak swoje stanowisko, oświadczając, że odpowiedź kliniczna i mikrobiologiczna wskazuje na to, iż zastosowanie moksyflokscyny w postaci dożylniej i doustnej nie stanowi optymalnej terapii w powikłanych infekcjach skóry i tkanki podskórnej.

Wnioskodawca omówił w ogólnym zarysie bezpieczeństwo zastosowania kolejno moksyflokscyny w postaci dożylniej i doustnej – ogółem oraz w leczeniu powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej – i przeprowadził analizę danych dotyczących częstości występowania zaburzeń wątroby w badaniach klinicznych z zastosowaniem kolejno leku dożylnie i doustnie (ogółem i w cSSSI) stwierdzając, że nie ma różnic między moksyflokscyną a komparatorami w zakresie ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń funkcji wątroby i niepożądanych reakcji na lek. Łączna analiza samoistnych zgłoszeń przypadków niepożądanej reakcji na lek w postaci ciężkich „zaburzeń funkcji wątroby przypuszczalnie związanych z przyjmowanym lekiem” w przypadku zastosowania moksyflokscyny wyłącznie w postaci dożylniej lub kolejno – dożylnie i doustnie – wskazywała na to, że ciężkie zaburzenia funkcji wątroby wywoływane przez moksyflokscynę występowały bardzo rzadko, były nieprzewidywalne i charakterystyczne, a także że stosunek korzyści do ryzyka nie zmienił się po podaniu moksyflokscyny dożylnie. Przedstawiono analizę bezpieczeństwa dla serca w badaniach klinicznych dotyczących zastosowania leku kolejno w postaci dożylniej i doustnej (ogółem i w cSSSI) wraz z przeglądem częstości występowania wynikłych z leczenia zdarzeń niepożądanych stanowiących odpowiedniki zaburzeń rytmu serca. Wnioskodawca omówił następnie łączną analizę samoistnych zgłoszeń przypadków niepożądanej reakcji na lek w postaci „wydłużenia odstępu QT/QT_c” oraz „częstoskurczu typu torsade de pointes” w przypadku zastosowania leku tylko w postaci dożylniej lub kolejno – dożylnie i doustnie. Wnioskodawca stwierdził, że nie ma żadnych różnic między moksyflokscyną a komparatorem, jeśli chodzi o porównanie całkowitej liczby i częstości zgłoszeń dotyczących zaburzeń funkcji wątroby przypuszczalnie związanych z przyjmowanym lekiem. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca i zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona, a wyniki monitorowania samoistnych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych oraz badań obserwacyjnych prowadzonych po dopuszczeniu leku do obrotu nie wykazują żadnych dowodów, by stosowanie moksyflokscyny w postaci dożylniej i doustnej wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń funkcji wątroby czy serca niż terapia standardowa. Wnioskodawca zgodził się na ograniczenie dotyczące stosowania moksyflokscyny w leczeniu drugiego rzutu w powikłanych infekcjach skóry i tkanki podskórnej wraz z ostrzeżeniem w kwestii zakażeń wywoływanych przez gronkowca złocistego metycylinoopornego (ang. Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus, MRSA) w punkcie 4.4. Przyjęto następujące sformułowanie:

„Powikłane infekcje skóry i tkanki podskórnej jedynie w przypadkach, gdy zastosowanie innych środków przeciwbakteryjnych zazwyczaj zalecanych w początkowym leczeniu tego typu infekcji uważane jest za nieodpowiednie(patrz punkt 4.4)”

Leczenie pozaszpitalnego zapalenia płuc (CAP)

Zdaniem CHMP zastosowanie moksyflokscyny podawanej dożylnie w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc należy sprecyzować przy użyciu takiego samego sformułowania, jak dla wskazania do stosowania w powikłanych infekcjach skóry i tkanki podskórnej. CHMP zwrócił się do wnioskodawcy o szersze omówienie tej kwestii. Wnioskodawca omówił wyczerpująco zalety stosowania moksyflokscyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc wymagającego dożylniej drogi podania, przedstawiając dane z badań klinicznych dotyczące skuteczności działania moksyflokscyny podawanej dożylnie i w postaci doustnej, bezpieczeństwa stosowania leku kolejno w postaci dożylniej i doustnej dla wątroby oraz dla serca. Wnioskodawca stwierdził, że moksyflokscyna wzmacnia przeciwbakteryjną aktywność wobec wrażliwych i opornych na penicylinę i makrolidy szczepów *S. pneumoniae*, zwalcza patogeny wywołujące atypowe zapalenie płuc i cechuje się stałą skutecznością działania u hospitalizowanych pacjentów wymagających wstępnej terapii preparatami podawanymi

dożylnie. Wnioskodawca utrzymywał także, że zwiększa się ilość dowodów wskazujących na to, że moksyflokscyna ma najkorzystniejszy profil PK/PD umożliwiający uniknięcie wyboru leków wywołujących oporność spośród dostępnych obecnie w Europie fluorochinolonów stosowanych w zakażeniach dróg oddechowych. Przedstawiono w sumie 6 badań dotyczących zastosowania leku podawanego dożylnie i w postaci doustnej w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc. Jednakże zestawienie danych z wszystkich badań uznano za nieodpowiednie i w sumie dane te wskazywały, że moksyflokscyna może nie być równie skuteczna jak bardzo dobry porównawczy schemat leczenia. Chociaż nie było wyraźnych powodów do odrzucenia wskazania do stosowania w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, CHMP uznał, że niewystarczająco przekonujące dane należy porównać z aspektem bezpieczeństwa terapii. CHMP stwierdził, że oceniając ogólny stosunek korzyści do ryzyka należy wziąć pod uwagę całość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania moksyflokscyny (dożylnie i doustnie oraz kolejno – dożylnie/doustnie) i z tego względu profil bezpieczeństwa opisany w przypadku doustnej drogi podania odnosi się do drogi podania dożylniej, a jednocześnie należy się spodziewać, że różnica parametrów PK oraz cech charakterystycznych pacjenta i zakażenia w przypadkach, gdy wymagane jest wstępne podanie leku drogą dożylną, prawdopodobnie spowoduje zwiększenie ryzyka związanego z leczeniem ogólnoustrojowym. CHMP stwierdził, że wpływ leczenia moksyflokscyną na odstęp QTc wskazuje na korelację między stężeniem osoczym a QTc. Dane zebrane w dwóch pierwszych badaniach dotyczących leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc wskazują na to, że u pacjentów leczonych moksyflokscyną podawaną dożylnie istnieje większe prawdopodobieństwo zauważalnego wydłużenia odstępu QTc. Analiza odległych wartości QTc wykazała stałe zwiększenie ryzyka w przypadku stosowania moksyflokscyny na podstawie danych z zapisu EKG z badań dotyczących leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc. Możliwość wystąpienia chorób współistniejących nie zmienia faktu, że podawanie leku dożylnie niesie za sobą większe ryzyko w porównaniu z komparatorami, także w odniesieniu do badania prowadzonego z udziałem osób w podeszłym wieku. CHMP przyznaje, że stosowanie leku powodującego wydłużenie odcinka QTc niekoniecznie przekłada się na zwiększenie ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji na lek ze strony serca, w tym także niemierności. Jednak w świetle przedłożonych przez wnioskodawcę danych dotyczących niepożądanych reakcji na lek i bezpieczeństwa dla serca stwierdzono istnienie różnic między dwiema grupami leczonymi w zakresie częstości występowania klinicznych zdarzeń niepożądanych, które można uznać za odpowiedniki wydłużenia QTc, ponieważ w grupie leczonej moksyflokscyną obserwowano częstsze występowanie przypadków tachykardii komorowej i zatrzymania akcji serca. Poza tym dane zebrane po dopuszczeniu leku do obrotu wskazują, że istotne i ciężkie reakcje niepożądane na lek, związane z wydłużeniem odcinka QTc, rzeczywiście występują. Dane z okresu po dopuszczeniu leku do obrotu wskazują, że pacjentom podawano moksyflokscynę pomimo istnienia przeciwwskazań i ostrzeżeń w ChPL, dlatego zaostrożenie tych środków ostrożności w ChPL prawdopodobnie nie wpłynie istotnie na zmianę zachowań. Fakt, że moksyflokscyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, budzi obawy odnośnie jej potencjalnego działania hepatotoksycznego. Liczba samoistnych zgłoszeń jest większa w przypadku podawania leku dożylnie oraz kolejno dożylnie i doustnie niż w przypadku stosowania preparatów doustnych i częściowo można zgodzić się z przytoczonym przez wnioskodawcę argumentem, że ma to związek z większą chorobowością ogólną w populacji osób przyjmujących lek kolejno dożylnie i doustnie w porównaniu z pacjentami leczonymi jedynie moksyflokscyną w postaci doustnej. Jednakże tego rodzaju dane mogą wskazywać na rzeczywiste zwiększenie ryzyka hepatotoksyczności w przypadku preparatów podawanych dożylnie. Jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji na lek ze strony wątroby, związanych z podawaniem moksyflokscyny dożylnie i w postaci doustnej, większa chorobowość ogólna i ściślejsza obserwacja kliniczna mogą częściowo wyjaśniać wyższe wskaźniki, ale nadal przekonujące jest twierdzenie o istnieniu związku z większą biodostępnością preparatu podawanego dożylnie. Zgodnie z przedstawionymi danymi, ryzyko ciężkich działań hepatotoksycznych po podaniu moksyflokscyny jest co najmniej dwukrotnie wyższe niż po podaniu komparatorów i CHMP uważa, że konsekwencja obserwowana w szacunkach ryzyka stanowi wyraźny wskaźnik zwiększenia ryzyka hepatotoksyczności, co nie przemawia za zaleceniem zastosowania w leczeniu pierwszego rzutu w ramach proponowanych wskazań. Podsumowując, dane dotyczące skuteczności stosowania moksyflokscyny podawanej dożylnie i w postaci doustnej w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc oraz powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej uznano za wystarczające, chociaż nie stanowią przekonujące, a jednocześnie wskazujące na to, że

moksyfloksacyna podawana dożylnie i w postaci doustnej nie stanowi optymalnej terapii w żadnym z proponowanych wskazań. CHMP nie zgadza się z argumentem, że stosunek korzyści do ryzyka jest inny w przypadku pacjentów wymagających na początku leczenia podawania leków dożylnie, ponieważ można twierdzić, że w rzeczywistości u tych pacjentów ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji na lek jest wyższe.

Wnioskodawca przedstawił streszczenie danych dotyczących monitorowania wrażliwości odpowiednich szczepów bakteryjnych na moksyfloksacynę z systematycznej analizy piśmiennictwa. Dane nie ujawniły żadnych nowych przypadków zmniejszenia wrażliwości na moksyfloksacynę i wnioskodawca stwierdził, że wrażliwość odpowiednich szczepów właściwie odzwierciedla treść punktu 5.1 ChPL bez żadnych istotnych tendencji czy zmian. Wnioskodawca omówił także realność prowadzenia obserwacji w Europie, proponując wdrożenie rocznego planu obserwacji w celu zebrania danych dotyczących najmniejszego granicznego stężenia hamującego (ang. minimal inhibitory concentration, MIC) moksyfloksacyny w państwach europejskich. CHMP stwierdził, że przegląd piśmiennictwa nie jest ani pomocny, ani uzasadniony. Jakikolwiek prospektywne badanie obserwacyjne powinno być bardzo starannie zaprojektowane, tak aby dane zbierane każdego roku można było porównać z pewnym stopniem zaufania, a propozycja wnioskodawcy nie spełniłaby tych wymagań. Gdyby takie dane były niezbędne, wnioskodawca powinien wykorzystać już sprawdzone projekty, odpowiednio skonstruowane w celu zbierania wiarygodnych danych w sposób prospektywny.

Wnioskodawca omówił wiele czynników wpływających na odcinek QT i stwierdził, że chociaż wydłużenie odcinka QT_c często wykorzystuje się jako zastępczy marker ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu, takich jak częstoskurcz typu „torsade de pointes” (TdP), nie ma zgodnej opinii w kwestii stopnia wydłużenia odcinka QT uznawanego za znaczący klinicznie. Związek między stężeniem moksyfloksacyny a zmianą długości odcinka QT_c oceniano w badaniach dotyczących leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc oraz powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej, a także w badaniach fazy III, których wyniki wskazywały na podobny wpływ moksyfloksacyny i komparatorów. W badaniach klinicznych fazy III-IV częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń funkcji serca, zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń funkcji serca związanych z przyjmowanym lekiem i ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń funkcji serca była podobna w grupach leczonych moksyfloksacyną i komparatorem. Odnosi się to do ogólnej częstości występowania podczas leczenia preparatami podawanymi dożylnie i doustnie oraz podczas początkowej terapii preparatami podawanymi dożylnie. Podawanie moksyfloksacyny dożylnie nie wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania zdarzeń, które mogłyby stanowić odpowiedniki zaburzeń rytmu serca związanych z odcinkiem QT_c. Wnioskodawca stwierdził, że wydłużenie odcinka QT_c obserwowane podczas leczenia moksyfloksacyną nie przekładało się na wyższe ryzyko wystąpienia klinicznych incydentów sercowych, w tym także zaburzeń rytmu, w porównaniu z innymi lekami. Wnioskodawca zaproponował włączenie tekstu dotyczącego odcinka QT_c w punkcie 4.4, a także uwzględnienie następującego ostrzeżenia w ramach na początku punktu 4.4:

Wykazano, że u niektórych pacjentów moksyfloksacyna powoduje wydłużenie odcinka QT_c w zapisie elektrokardiograficznym. Wydłużenie odcinka QT może się zwiększyć w miarę wzrostu stężenia leku w osoczu w wyniku szybkiego podania preparatu dożylnie. Dlatego czas trwania wlewu nie powinien być krótszy niż zalecane 60 minut i nie należy przekraczać dawki dożylniej w wysokości 400 mg raz na dobę. Patrz punkt 4.3, 4.4 i 4.5.

Zdaniem wnioskodawcy proponowana treść ChPL zawiera obecnie odpowiednie ostrzeżenie dotyczące pacjentów z grupy ryzyka i informacje na temat potencjalnych środków ostrożności, na jakie należy zwrócić uwagę przed podaniem moksyfloksacyny dożylnie. Jeśli chodzi o treść punktu 5.2 ChPL, wnioskodawca zgodził się na usunięcie kryterium Instytutu Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) dotyczącego oznaczania lekowrażliwości metodą dyfuzji krążkowej oraz kryterium dotyczącego oznaczania najmniejszego granicznego stężenia hamującego leku (MIC) dla bakterii tlenowych, ale zachował zalecenia CLSI dla beztlenowców, ponieważ Europejski Komitet ds. Badania Wrażliwości na Antybiotyki (ang. European

Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) nie ustalił żadnych granicznych stężeń MIC, w wyniku czego standard CLSI stanowi jedyny dostępny dla lekarzy punkt odniesienia. CHMP nie zgodził się ze stwierdzeniami wnioskodawcy, chociaż ostrzeżenie w ramach uznał za właściwe. Proponowaną treść punktu 4.4 skrócono w celu zachowania przejrzystości.

Ponieważ nadal pozostało wiele niewyjaśnionych kwestii, CHMP sformułował listę nierozwiązanych problemów do wyjaśnienia przez wnioskodawcę. Wnioskodawca dostarczył dodatkowe uzasadnienie na poparcie wskazania do stosowania w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Skuteczność stosowania w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc (CAP)

Wnioskodawca stwierdził, że w sześciu badaniach z grupą kontrolną, w których uczestniczyło ponad 1100 pacjentów leczonych moksyfloksacyną, wykazano równoważność lub przewagę skuteczności działania moksyfloksacyny podawanej dożylnie. Wykazano skuteczność działania moksyfloksacyny przeciwko zakażeniom wywołanym przez *S. pneumoniae* oraz patogeny związane z atypowym zapaleniem płuc. Wnioskodawca omówił także dane uzyskane za pośrednictwem sieci kompetencyjnej CAPNETZ (ang. community-acquired pneumonia competence network). Ponadto wnioskodawca zapewnił, że większa siła działania i lepsze parametry farmakokinetyczne moksyfloksacyny pozwalają uniknąć wyboru opornych na chinolony izolatów *S. pneumoniae*. CHMP zauważył, że chociaż uzyskano predefiniowany margines równoważności dane wskazują na to, że moksyfloksacyna podawana dożylnie nie jest równie skuteczna jak najlepsze dostępne schematy leczenia. Poza tym przeprowadzone porównania uznano za niewystarczająco solidne, a zestawienie danych za nieodpowiednie ze względu na bardzo zróżnicowane porównawcze schematy leczenia i populacje pacjentów. Jeśli chodzi o patogeny wywołujące atypowe zapalenie płuc, dane należy interpretować z wyjątkową ostrożnością. Prewalencja lekooporności wśród pneumokoków jest bardzo zmienna w państwach Unii Europejskiej, co odzwierciedlają różne wytyczne w kwestii leczenia uwzględniające konieczność zastosowania antybiotyków beta-laktamowych w wysokich dawkach, leczenie skojarzone lub zastosowanie fluorochinolonów w pewnych regionach. Brak jest danych klinicznych, na podstawie których można wykazać, że moksyfloksacyna działa na pneumokoki niewrażliwe na inne fluorochinolony z powodu nabytej lekooporności. Ani dane z CAPNETZ, ani wyniki metaanalizy nie przemawiają za stwierdzeniem, że moksyfloksacyna jest skuteczniejsza niż alternatywne schematy leczenia. Przewidywania na podstawie parametrów PK/PD względnego prawdopodobieństwa wyboru lewofloksacyny i moksyfloksacyny w przypadku lekooporności są przekonujące z naukowego punktu widzenia, ale nie w pełni uzasadnione klinicznie. Zanim możliwe będzie ustalenie wyraźnego związku między zastosowaniem fluorochinolonu a schematem lekooporności, w tym także mutacji warunkujących oporność, konieczne jest przeprowadzenie wieloletnich obserwacji opisywanych tendencji. Proponowane ograniczone wskazania do stosowania nie wykluczają użycia moksyfloksacyny w leczeniu początkowym pozaszpitalnego zapalenia płuc, jeśli jest to zgodne z miejscowymi/ regionalnymi/ krajowymi wytycznymi. Podsumowując, CHMP zgodził się ze stwierdzeniem, że moksyfloksacyna może być wskazana do stosowania w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, aczkolwiek należy pamiętać o tym, że głównym powodem wszczęcia procedury arbitrażu były budzące obawy dane dotyczące bezpieczeństwa oraz stosunku korzyści do ryzyka i dlatego stwierdzenie zadowalającej skuteczności działania moksyfloksacyny musi zostać ujęte w odpowiednim kontekście.

Bezpieczeństwo w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc (CAP)

Wnioskodawca ponownie powtórzył, że obserwowane zmiany długości odcinka QT_c nie przekładały się na zwiększenie ryzyka wystąpienia klinicznych incydentów sercowych. Nie zgłoszono żadnego przypadku wystąpienia częstoskurczu typu „torsade de pointes” u ponad 15000 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych ani u ponad 90000 pacjentów włączonych do badań po dopuszczeniu produktu do obrotu, a częstość występowania poważnych incydentów sercowych wynikłych z leczenia była zbliżona do obserwowanej w przypadku zastosowania komparatora. Wnioskodawca jeszcze raz przedstawił dane z zestawienia badań dotyczących leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc, stwierdzając, że wśród pacjentów leczonych moksyfloksacyną zdarzenia niepożądane i reakcje na lek występowały nieco rzadziej. Wyniki badań toksykologicznych nie wskazywały na to, że wątroba jest wiodącym docelowym narządem dla moksyfloksacyny, i nie

zidentyfikowano żadnych szczególnych czynników ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń w obrębie wątroby. CHMP podtrzymał poprzednie stanowisko, ponieważ nie przedstawiono żadnych nowych danych. Proste porównanie moksyflokscyny z komparatorami w ujęciu łącznym jest mylące ze względu na różnorodność stosowanych porównawczych schematów leczenia. Wczesne porównanie wpływu stosowania moksyflokscyny na odstęp QTc wykazało korelację między stężeniem leku w osoczu a długością odstępu QTc u zdrowych osobników, a wydłużenie QTc było istotnie większe u zdrowych osób w podeszłym wieku po zastosowaniu moksyflokscyny w porównaniu z placebo. Prawdopodobieństwo zauważalnego wydłużenia odstępu QTc było większe po podaniu moksyflokscyny dożylnie niż po podaniu leku doustnie. Przedłożone dane dotyczące zapisu EKG oraz analiza odległych wartości QTc wykazały stałe zwiększenie ryzyka związanego ze stosowaniem moksyflokscyny w badaniach z dostępnymi danymi z EKG. Należy wziąć pod uwagę wszystkie zdarzenia niepożądane, które mogą potencjalnie odzwierciedlać zaburzenia rytmu serca, i dlatego ponownie wspomniano o obawach związanych z hepatotoksycznością. Ze względu na kwestie bezpieczeństwa i stosunek korzyści do ryzyka CHMP podtrzymał stanowisko, że obydwa wskazania do stosowania moksyflokscyny dożylnie należy sprecyzować przy użyciu takiego samego sformułowania, jak dla wskazania do stosowania w leczeniu powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej.

Wnioskodawca przedstawił ustne wyjaśnienia na posiedzeniu CHMP w maju 2009 r., podczas którego powtórzono argumenty wnioskodawcy i przedstawiono dane wcześniej przedłożone w kontekście odpowiedzi pisemnej. CHMP podtrzymał poprzednie stanowisko. Poza tym wnioskodawca został poproszony o zobowiązanie się do zmiany treści ChPL dla moksyflokscyny w tabletkach w celu dostosowania jej do treści charakterystyki produktu podawanego dożylnie i wyjaśnienia, że tabletki mogą być stosowane w leczeniu powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej oraz pozaszpitalnego zapalenia płuc o dowolnym stopniu ciężkości tylko wówczas, gdy terapia dożylna przyczyniła się do znacznej poprawy stanu pacjenta tak, że zmianę na leczenie doustne można uznać za właściwą. CHMP zatwierdził sformułowanie, które należy wprowadzić, i przekazano je wnioskodawcy.

Podsumowując, zdaniem CHMP skuteczność działania moksyflokscyny w dwóch zaproponowanych wskazaniach nie jest zbyt przekonująca. W kilku przypadkach węższy 95% przedział ufności dla różnic między schematami leczenia był graniczny, z zauważalną liczebną przewagą komparatorów nad moksyflokscyną. W zaproponowanym wskazaniu do stosowania nie należy spodziewać się przewagi moksyflokscyny nad fluorochinolonami dopuszczonymi do obrotu, poza ciprofloksacyną w leczeniu pozaszpitalnych zapaleń płuc (ze względu na właściwą dla ciprofloksacyny słabą aktywność wobec *S. pneumoniae*). Brak jest zwłaszcza dowodów klinicznych potwierdzających, że moksyflokscyna może działać na drobnoustroje, u których doszło do osłabienia wrażliwości na inne fluorochinolony. Chociaż dane dotyczące skuteczności działania wystarczają na poparcie wskazania do stosowania w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, wskazują one, że moksyflokscyna może nie być równie skuteczna jak alternatywne schematy leczenia.

PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII I ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Podsumowując, CHMP uznał, że zastosowanie moksyflokscyny dożylnie w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc (CAP) lub powikłanych infekcji skóry i tkanek miękkich (sSSTI) należy sprecyzować w sposób następujący:

[Moksyflokscyna] 400 mg w postaci roztworu do infuzji jest wskazana do stosowania w leczeniu:

- *pozaszpitalnego zapalenia płuc*
- *powikłanych infekcji skóry i tkanki podskórnej*

Moksyflokscynę należy stosować jedynie w przypadkach, gdy użycie innych środków przeciwbakteryjnych zazwyczaj zalecanych w początkowym leczeniu tego typu infekcji uważane jest za nieodpowiednie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne w sprawie właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

Stwierdzono, że skuteczność działania moksyflokscyny w dwóch zaproponowanych wskazaniach jest zadowalająca.

Profil bezpieczeństwa moksyflokscyny w postaci doustnej odnosi się również do moksyflokscyny podawanej dożylnie i istnieją szczególne obawy w kwestii hepatotoksyczności oraz występowania reakcji niepożądanych wynikających z wpływu moksyflokscyny na układ przewodzący serca. Ryzyko to może być jeszcze większe w przypadku podawania leku dożylnie ze względu na różnice parametrów farmakokinetycznych i prawdopodobnie większą podatność pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc o cięższym przebiegu i z powikłanymi infekcjami skóry i tkanki podskórnej na występowanie pewnych reakcji niepożądanych.

Biorąc pod uwagę powyższe kwestie, CHMP nie poparł twierdzenia wnioskodawcy, że różnica stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do preparatu podawanego dożylnie i w postaci doustnej uzasadnia bezwarunkowe wskazanie do stosowania moksyflokscyny dożylnie w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Zważywszy, że

- skuteczność działania moksyflokscyny podawanej dożylnie (a następnie w postaci doustnej) w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc i powikłanych infekcji skóry i tkanek miękkich jest dowiedziona, jakkolwiek profil bezpieczeństwa moksyflokscyny podawanej dożylnie stosowanej w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc i powikłanych infekcji skóry i tkanek miękkich budzi pewne obawy, zwłaszcza w odniesieniu do hepatotoksyczności i wpływu na układ przewodzący serca,
- stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania moksyflokscyny w tych infekcjach uznano za korzystny jedynie wówczas, gdy użycie innych środków przeciwbakteryjnych zazwyczaj zalecanych w początkowym leczeniu tego typu infekcji uważane jest za nieodpowiednie,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do charakterystyki produktu leczniczego oraz przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Avalox pod różnymi nazwami (patrz Aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga: Ta wersja Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania opakowań i Ulotki dla pacjenta obowiązuje do czasu wydania decyzji Komisji.

Po wydaniu decyzji Komisji władze rejestracyjne państwa członkowskiego, w kontakcie z Państwem Referencyjnym, zaktualizują informację o produkcie zgodnie z wymaganiami. Ponieważ, Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowania i Ulotka dla pacjenta nie musi odzwierciedlać aktualnych tekstów.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avalox i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 400 mg/250 ml, roztwór do infuzji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 butelka lub 1 worek 250 ml zawiera 400 mg moksyflokscyny w postaci chlorowodoru moksyflokscyny.

1 ml zawiera 1,6 mg moksyflokscyny w postaci chlorowodoru moksyflokscyny.

Substancja pomocnicza: 250 ml roztworu do infuzji zawiera 34 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Klarowny, żółty roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Avalox jest wskazany w leczeniu:

- Pozaszpitalnego zapalenia płuc
- Powikłanych zakażeń skóry i tkanki podskórnej

Moksyflokscynę można stosować tylko wówczas, jeśli uzna się, że nie jest właściwe zastosowanie innych leków przeciwbakteryjnych zalecanych w tym zakażeniu jako leki pierwszego rzutu.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

400 mg moksyflokscyny, we wlewie raz na dobę.

Leczenie rozpoczęte od podania leku w postaci dożylniej może być kontynuowane doustnym podawaniem tabletek zawierających 400 mg moksyflokscyny, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

W badaniach klinicznych większość pacjentów przeszła na leczenie doustne w ciągu 4 dni (we wskazaniu: pozaszpitalne zapalenie płuc) lub 6 dni (we wskazaniu: powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej). Zalecany całkowity czas trwania leczenia dożylnego i doustnego wynosi od 7 do 14 dni we wskazaniu: pozaszpitalne zapalenie płuc i od 7 do 21 dni we wskazaniu: powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek oraz u poddawanych przewlekłej dializoterapii, np. hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (patrz punkt 5.2).

Dane na temat stosowania leku u pacjentów z niewydolnością wątroby są niewystarczające (patrz punkt 4.3).

Inne szczególne grupy pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku ani u osób z małą masą ciała.

Dzieci i młodzież

Moksyfloksacyna jest przeciwwskazana do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności moksyfloksacyny w leczeniu dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Do podawania dożylnego; **stały wlew w ciągu 60 minut** (patrz także punkt 4.4).

Jeśli istnieją wskazania medyczne, roztwór do infuzji może być podawany przez dren „T” łącznie z innymi zgodnymi roztworami do infuzji (patrz punkt 6.6).

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na moksyfloksacynę, inne chinolony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Dzieci i młodzież w okresie wzrostu.
- Pacjenci, u których w wywiadzie stwierdzono choroby ścięgien, występujące w związku z leczeniem chinolonami.

Zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i u ludzi obserwowano po podawaniu moksyfloksacyny zmiany w elektrokardiogramie w postaci wydłużenia odstępu QT. W związku z tym, aby zapewnić bezpieczeństwo stosowania leku, moksyfloksacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza nieskorygowaną hipokaliemią;
- bradykardią o znaczeniu klinicznym;
- istotną klinicznie niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;
- objawowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie.

Moksyfloksacyny nie należy stosować równocześnie z innymi lekami, które wydłużają odstęp QT (patrz także punkt 4.5).

Ze względu na ograniczone dane kliniczne moksyfloksacyna jest także przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień C w klasyfikacji Child-Pugh) oraz u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz przekracza pięciokrotnie górną granicę normy.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas podawania moksyfloksacyny u niektórych pacjentów obserwowano wydłużenie odstępu QT_c w elektrokardiogramie. Wydłużenie odstępu QT może wzrosnąć wraz ze wzrostem stężenia w osoczu z powodu szybkiego podawania dożylnego. Dlatego czas trwania infuzji nie powinien być krótszy niż zalecane 60 minut i nie powinno się przekraczać dawki 400 mg raz na dobę. Więcej szczegółów znajduje się w punktach 4.3 i 4.5.

- Podawanie moksyfloksacyny należy przerwać w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych mogących mieć związek z zaburzeniami rytmu serca, niezależnie od występowania zmian w zapisie EKG.
Moksyfloksacynę należy ostrożnie stosować u pacjentów z jakimkolwiek schorzeniem predysponującym do wystąpienia arytmii (np. z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego) gdyż może to prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu (w tym ‘torsade de pointes’) i zatrzymania akcji serca (patrz także punkt 4.3 i 4.5).
Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, które mogą

zmniejszać stężenie potasu we krwi.(patrz także punkt 4.3).

Moksyfloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki związane z istotną klinicznie bradykardią (patrz także punkt 4.3).

Kobiety i osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej podatne na działanie leków wydłużających odstęp QTc, takich jak moksyfloksacyna, dlatego przy stosowaniu takich leków w tych grupach pacjentów należy zachować szczególną ostrożność.

- Moksyfloksacyna w roztworze do infuzji nadaje się wyłącznie do podawania dożylnego. Należy unikać podawania dotętniczego, gdyż z badań przedklinicznych wynika, że może to prowadzić do zapalenia tkanki okołotętniczej.
- Opisywano wystąpienie reakcji nadwrażliwości i reakcji alergicznych po pierwszym podaniu fluorochinolonów, w tym moksyfloksacyny. Reakcje anafilaktyczne mogą prowadzić do zagrażającego życiu wstrząsu, w niektórych przypadkach już po podaniu pierwszej dawki leku. W takim przypadku należy odstawić moksyfloksacynę i zastosować odpowiednie leczenie (np. przeciwwstrząsowe).
- Opisywano wystąpienie zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu, które może prowadzić do niewydolności wątroby (w tym ze skutkiem śmiertelnym) (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy doradzić, aby skontaktowali się z lekarzem przed zastosowaniem kolejnej dawki leku Avalox, jeśli zaobserwują u siebie objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu, takie jak: szybko postępujące osłabienie organizmu połączone z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień i encefalopatia wątrobowa. Jeżeli pojawią się objawy nieprawidłowego funkcjonowania wątroby, należy wykonać badania/ testy oceniające czynność tego narządu.
- W związku ze stosowaniem moksyfloksacyny występowały pęcherzowe reakcje skórne, jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna martwica naskórka (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta o konieczności kontaktu z lekarzem przed zastosowaniem kolejnej dawki produktu, jeśli pojawią się zmiany na skórze i (lub) błonach śluzowych.
- Wiadomo, że chinolony mogą wywoływać drgawki. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku pacjentom z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego, które mogą predysponować do wystąpienia drgawek lub obniżać próg drgawkowy.
- Podczas stosowania antybiotyków o szerokim zakresie działania, w tym moksyfloksacyny, występowała biegunka związana ze stosowaniem antybiotyków (ang. antibiotic associated diarrhea-AAD) i zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyków (ang. antibiotic-associated colitis-AAC), w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i biegunka wywołana przez *Clostridium difficile*. Nasilenie tych stanów może obejmować zakres od łagodnej biegunki do zapalenia jelita grubego zakończonych zgonem. Należy to uwzględnić, przeprowadzając rozpoznanie różnicowe u pacjentów, u których w czasie lub po zakończeniu leczenia moksyfloksacyną wystąpiła ciężka biegunka. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania AAD lub AAC, należy przerwać leczenie przeciwbakteryjne, w tym moksyfloksacyną, i natychmiast wdrożyć właściwe postępowanie lecznicze. Ponadto, należy przedsięwziąć stosowne środki kontroli zakażeń, żeby zmniejszyć ryzyko przeniesienia infekcji. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka stosowanie produktów hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane.
- U pacjentów w podeszłym wieku, u których występują zaburzenia czynności nerek, należy stosować moksyfloksacynę z dużą ostrożnością, zwłaszcza, jeśli nie można zapewnić odpowiedniej podaży płynów, gdyż odwodnienie zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności nerek.
- Należy zachować ostrożność stosując moksyfloksacynę u pacjentów z miastenią (myasthenia gravis), gdyż może dojść do nasilenia jej objawów.
- W trakcie leczenia chinolonami, w tym moksyfloksacyną, może wystąpić zapalenie i zerwanie ścięgien, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz leczonych jednocześnie kortykosteroidami. W przypadku wystąpienia bólu lub innych objawów zapalenia, pacjent powinien zaprzestać stosowania moksyfloksacyny i odciążyć chorą kończynę(y).
- Pacjenci ze stwierdzonym w wywiadzie rodzinnym lub występującym aktualnie niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej są narażeni na wystąpienie reakcji hemolitycznej

podczas leczenia chinolonami. Z tego powodu należy zachować ostrożność, stosując moksyfloksacynę w tej grupie pacjentów.

- W przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia lub problemów z oczami, należy natychmiast zasięgnąć porady okulisty.
- Chinolony wywołują reakcje nadwrażliwości na światło. Jednakże badania wykazały, że podczas stosowania moksyfloksacyny występuje małe ryzyko wywołania nadwrażliwości na światło. Niemniej jednak zaleca się, aby pacjenci przyjmujący moksyfloksacynę unikali zarówno naświetlania promieniami UV pochodzącymi ze sztucznych źródeł, jak i intensywnego przebywania na słońcu.
- Skuteczność kliniczna moksyfloksacyny w leczeniu ciężkich zakażeń pooparzeniowych, zapalenia powięzi, dużych ropni i zakażeń stopy cukrzycowej z zapaleniem szpiku kostnego nie została ustalona.
- Ten produkt leczniczy zawiera 787 mg (około 34 mmol) sodu w dawce. Należy to brać pod uwagę w przypadku stosowania u pacjentów na diecie z kontrolowanym poziomem sodu.
- Leczenie moksyfloksacyną może zaburzać badanie posiewu na *Mycobacterium* spp. poprzez zahamowanie wzrostu prątków powodując fałszywe negatywne wyniki.
- Moksyfloksacyny nie zaleca się w leczeniu szczepów gronkowca złocistego (ang. MRSA - multi-resistant *Staphylococcus aureus*). W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zakażenia wywołanego gronkowcem złocistym powinno rozpocząć się leczenie odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (patrz punkt 5.1).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi lekami

Nie można wykluczyć addytywnego działania na odstęp QT moksyfloksacyny i innych produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc. To może prowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu (w tym 'torsade de pointes'). Dlatego przeciwwskazane jest podawanie moksyfloksacyny z następującymi produktami leczniczymi (patrz również punkt 4.3):

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid);
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- neuroleptyki (np. fenotiazyny, pimozyd, sertindol, haloperydol, sultopryd);
- trójcykliczne leki przeciwdepresyjne;
- niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, erytromycyna i.v., pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna);
- niektóre leki przeciwhistaminowe (terfenadyna, astemizol, mizolastyna);
- inne (cyzapryd, winkamina i.v., beprydyl, difemanil).

Należy zachować ostrożność podając pacjentom przyjmującym moksyfloksacynę leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu we krwi lub, które związane są z istotną klinicznie bradykardią.

Po powtórzeniu dawki u zdrowych ochotników, przyjmujących jednocześnie moksyfloksacynę i digoksynę, zaobserwowano wzrost maksymalnego stężenia C_{max} digoksyny w osoczu (o około 30%), bez wpływu na wartości pola pod krzywą (AUC) lub najniższe stężenia występujące między dawkami. Żadne środki ostrożności nie są konieczne w przypadku stosowania digoksyny.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem chorych na cukrzycę ochotników jednoczesne podanie doustne moksyfloksacyny i glibenklamidu spowodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia glibenklamidu w osoczu o około 21%. Skojarzone stosowanie glibenklamidu i moksyfloksacyny może teoretycznie doprowadzić do lekkiej i przemijającej hiperglikemii. Jednakże obserwowane zmiany w farmakokinetyce glibenklamidu nie miały wpływu na zmiany parametrów farmakodynamicznych (stężenie glukozy we krwi, insulina). Dlatego też nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji pomiędzy glibenklamidem i moksyfloksacyną.

Zmiany wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio).

U pacjentów przyjmujących leki przeciwbakteryjne, a szczególnie fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny, opisano wiele przypadków wskazujących na zwiększenie aktywności doustnych leków przeciwzakrzepowych. Zakażenie, stan zapalny, wiek i ogólny stan pacjenta są prawdopodobnie czynnikami ryzyka. W tej sytuacji trudno jest określić, czy przyczyną zmian wskaźnika INR jest zakażenie czy leczenie. Jednym ze środków ostrożności powinno być zwiększenie częstości kontroli wskaźnika INR i, jeśli to konieczne, dostosowanie dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Badania kliniczne wykazały brak interakcji moksyflokscyny podawanej jednocześnie z: ranitydyną, probenecydem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, preparatami wapnia, morfiną podawaną parenteralnie, teofiliną lub itrakonazolem.

Dane z badań *in vitro* nad układem enzymów związanych z cytochromem P-450 potwierdzają powyższe obserwacje. Biorąc pod uwagę wyniki badań, wystąpienie interakcji metabolicznych związanych z tym układem enzymatycznym jest mało prawdopodobne.

Interakcje z żywnością

Moksyflokscyna nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z żywnością, w tym także z produktami nabiałowymi.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania moksyflokscyny u kobiet w ciąży nie było oceniane. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. W związku z wykazaniem doświadczalnie ryzykiem uszkodzenia chrząstek obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt i odwracalnego uszkodzenia stawu u dzieci leczonych niektórymi fluorochinolonomi, moksyflokscyny nie wolno stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Laktacja

Nie ma dostępnych danych dotyczących okresu laktacji lub kobiet karmiących. Dane przedkliniczne wskazują, że moksyflokscyna w małych ilościach przenika do mleka matki. Brak danych dotyczących ludzi. W związku z wykazaniem doświadczalnie ryzykiem uszkodzenia chrząstek obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia moksyflokscyną (patrz punkt 4.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże fluorochinolony, również moksyflokscyna, mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwanie maszyn i sprawność psychofizyczną ze względu na objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. zawroty głowy, patrz punkt 4.8) lub nagłą i krótkotrwałą utratę świadomości (omdlenie, patrz punkt 4.8). Należy doradzić pacjentowi, aby sprawdził reakcję swojego organizmu przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z moksyflokscyną 400 mg podawaną raz na dobę doustnie lub dożylnie, podzielone wg częstości występowania, wymieniono w poniższej tabeli.

Z wyjątkiem nudności i biegunki wszystkie działania niepożądane występowały z częstością poniżej 3%.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nadkażenia spowodowane opornymi bakteriami lub grzybami, np. kandydozy jamy ustnej lub pochwy			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość Leukopenia Neutropenia Trombocytopenia Trombocytoza Eozynofilia Wydłużenie czasu protrombinowego Zwiększenie wskaźnika INR		Zwiększenie stężenia protrombiny Zmniejszenie wskaźnika INR
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje alergiczne (patrz punkt 4.4)	Anafilaksja, w tym bardzo rzadko występujący wstrząs zagrażający życiu (patrz punkt 4.4) Obrzęki alergiczne/obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani, potencjalnie zagrażający życiu, patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia	Hiperglikemia Hiperurykemia	
Zaburzenia psychiczne		Reakcje lękowe Nadaktywność psychoruchowa Pobudzenie	Chwiejność emocjonalna Depresja (w bardzo rzadkich przypadkach prowadząca do zachowań autodestrukcyjnych) Omamy	Depersonalizacja, reakcje psychotyczne (potencjalnie prowadzące do zachowań autodestrukcyjnych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy	Parestezja i dysestezja Zaburzenia smaku (w bardzo rzadkich przypadkach utrata smaku) Splątanie i dezorientacja, Zaburzenia snu (zazwyczaj bezsenność) Drżenia Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi Senność	Hipoestezja Zaburzenia węchu (również z utratą węchu) Niezwyczajne sny Zaburzenia koordynacji (wraz z zaburzeniami chodu na skutek zawrotów głowy, w tym pochodzenia błędnikowego), Drgawki, w tym duży napad padaczkowy (patrz punkt 4.4) Zaburzenia koncentracji Zaburzenia mowy Amnezja	Hiperestezja
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie oraz zamglone widzenie (szczególnie w powiązaniu z objawami ze strony OUN, patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne	
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT u pacjentów ze współistniejącą hipokaliemią (patrz punkt 4.4)	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4) Kołatanie serca Tachykardia Migotanie przedsionków Dławica piersiowa Rozszerzenie naczyń	Tachyarytmie komorowe Omdlenie (nagła i krótkotrwała utrata przytomności), Nadciśnienie Niedociśnienie	Niespecyficzne arytmie ‘Torsade de pointes’ (patrz punkt 4.4), Zatrzymanie akcji serca (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność (włączając objawy astmatyczne)		

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Bóle żołądkowo-jelitowe, bóle brzucha Biegunka	Brak łaknienia Zaparcia Niestrawność Wzdęcia Zapalenie żołądka Zwiększenie aktywności amylazy	Dysfagia Zapalenie jamy ustnej Związane z antybiotykami zapalenie jelita grubego (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, w bardzo rzadkich przypadkach związane z zagrażającymi życiu powikłaniami, patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenie czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej) Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Żółtaczka Zapalenie wątroby (zazwyczaj przebiegające z zastojem żółci)	Zapalenie wątroby o piorunującym przebiegu potencjalnie prowadzące do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (w tym ze skutkiem śmiertelnym, patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka Pokrzywka Sucha skóra		Pęcherzowe reakcje skóry takie jak zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka (potencjalnie zagrażająca życiu, patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Bóle mięśni	Zapalenie ścięgien (patrz punkt 4.4) Kurcze mięśni Drżenie mięśni	Zerwanie ścięgna (patrz punkt 4.4) Zapalenie stawów Sztynność mięśni Nasilenie objawów miastenii (patrz punkt 4.4)

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Odwodnienie	Zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego oraz kreatyniny) Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wkłucia i wlewu	Złe samopoczucie (spowodowane głównie osłabieniem lub zmęczeniem) Stany bólowe (w tym bóle pleców, klatki piersiowej, miednicy i kończyn) Nadmierne pocenie się Zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania	Obrzęki	

Następujące działania niepożądane występują z większą częstością w podgrupie pacjentów leczonych dożylnie z lub bez następnej terapii doustnej:

Często: Zwiększenie aktywności gamma- glutamilo- transferazy

Niezbyt często: Tachyarytmie komorowe, niedociśnienie tętnicze, obrzęk, zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, w bardzo rzadkich przypadkach związane z niebezpiecznymi dla życia powikłaniami, patrz punkt 4.4), drgawki, w tym napady typu *grand mal* (patrz punkt 4.4), halucynacje, upośledzenie funkcji nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania innych fluorochinolonów zanotowano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych: przemijająca utrata widzenia, hipernatremia, hiperkalcemia, hemoliza, rhabdmioliza, reakcje nadwrażliwości na światło, możliwe jest więc ich wystąpienie podczas stosowania moksyflokscyny (patrz punkt 4.4).

4.9. Przedawkowanie

Brak specyficznej odtrutki po przypadkowym przedawkowaniu. W przypadku zatrucia należy stosować leczenie objawowe. Jednoczesne podanie węgla aktywowanego i moksyflokscyny w postaci doustnej w dawce 400 mg lub postaci dożylniej prowadzi do wyraźnego ograniczenia wchłaniania leku i zmniejszenia jego dostępności ogólnoustrojowej o, odpowiednio, ponad 80% i 20%. Wczesne zastosowanie węgla aktywowanego na etapie wchłaniania może być użyteczne, ponieważ zapobiega nadmiernemu wzrostowi narażenia na moksyflokscynę w przypadku doustnego przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chinolony przeciwbakteryjne - fluorochinolony; kod ATC: J01M A14

Mechanizm działania

Moksyfloksacyna hamuje wpływ na obie bakteryjne topoisomerazy typu II (gyrazę DNA i topoisomerazę IV), które są niezbędne do prawidłowego przebiegu procesów replikacji, transkrypcji i naprawy bakteryjnego DNA.

Farmakokinetyka / Farmakodynamika

Działanie bakteriobójcze zależy od stężenia fluorochinolonów.

Badania farmakodynamiki fluorochinolonów u zwierząt zakażonych i u ludzi wykazały, że początkowym czynnikiem determinującym skuteczność jest wskaźnik AUC₂₄/MIC.

Mechanizmy oporności

Na oporność na fluorochinolony może mieć wpływ mutacja gyrazy DNA i topoisomerazy IV. Do innych mechanizmów należą nadmierna ekspresja pompy efluksowej, nieprzepuszczalność, pośredniczona przez białka ochrona gyrazy DNA. Należy spodziewać się zjawiska oporności krzyżowej między moksyfloksacyną i innymi fluorochinolonami. Mechanizmy oporności charakterystyczne dla innych klas środków bakteriobójczych nie wpływają na aktywność moksyfloksacyny.

Stężenia graniczne

Określone przez EUCAST kliniczne stężenia graniczne MIC moksyfloksacyny (stan na 31.01.2006 r.)

Drobnoustroj	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> z grupy A, B, C, G	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>H. influenzae</i> i <i>M. catarrhalis</i>	≤0,5 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem*	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
* Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych / farmakodynamicznych i są one niezależne od rozkładu MIC dla konkretnych gatunków. Wartości te można zastosować tylko do gatunków, dla których nie ustalono swoistych wartości stężeń granicznych. Nie należy ich odnosić do gatunków, dla których kryteria oceny muszą dopiero zostać ustalone (Gram-ujemnych bakterii beztlenowych).		

Wrażliwość mikrobiologiczna

Oporność nabyta niektórych gatunków drobnoustrojów może być różna w zależności od rejonu geograficznego i czasu wyizolowania danego drobnoustroju. Dlatego też, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich infekcji, należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące oporności. W razie potrzeby należy zwrócić się do eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalną lekooporność przydatność tego leku w leczeniu niektórych infekcji może budzić wątpliwości.

Gatunki zwykle wrażliwe:
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B)
<i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> i <i>S. intermedius</i>)*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)*
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#]
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u>
<i>Prevotella spp</i> *
<u>Inne</u>
<i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> *
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Gatunki, u których nabyta oporność może stanowić problemem
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> * [#]
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
Gatunki odporne
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Skuteczność została dowiedziona w badaniach klinicznych.
⁺ U <i>S. aureus</i> metycylinyopornej występuje wysokie prawdopodobieństwo oporności na fluorochinolony. Dla <i>S. aureus</i> metycylinyopornej odnotowano współczynnik oporności moksyflokscyny > 50%.
[#] Szczepy wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) są zwykle odporne na fluorochinolony.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i biodostępność

Po 1- godzinnej wlewie pojedynczej 400 mg dawki leku, maksymalne stężenie w surowicy wynoszące około 4,1 mg/l było obserwowane na zakończenie wlewu, co wiąże się ze średnim wzrostem o około 26 % względem tego, które jest obserwowane po podaniu doustnym (3,1 mg/l). Wartość AUC wynosząca około 39 mg·h/l po podaniu dożylnym jest tylko niewiele wyższa, niż ta, obserwowana po podaniu doustnym (35 mg·h/l), zgodnie z całkowitą biodostępnością wynoszącą 91%.

U pacjentów, nie ma konieczności dostosowania dawki moksyflokscyny podanej dożylnie do wieku oraz płci.

Farmakokinetyka leku jest liniowa po podaniu od 50- 1200 mg pojedynczej dawki doustnej, do 600 mg pojedynczej dawki dożylniej oraz do 600 mg raz dziennie podawanej przez 10 dni.

Dystrybucja

Moksyfloksacyna ulega szybkiej dystrybucji do przestrzeni pozanaczyniowych. Objętość dystrybucji dla stanu równowagi (V_{ss}) wynosi około 2 l/kg. Doświadczenia *in vitro* i *ex vivo* pokazały, że wiązanie leku z białkami wynosi około 40- 42 % i jest niezależne od stężenia leku. Moksyfloksacyna jest głównie wiązana z albuminami osocza.

Maksymalne stężenia 5,4 mg/kg i 20,7 mg/l (średnia geometryczna), odpowiednio w błonie śluzowej oskrzeli i płynie powlekającym nabłonek oddechowy, zostały osiągnięte po 2,2 godziny od podania dawki doustnej. Analogiczne maksymalne stężenie w makrofagach pęcherzykowych wynosiło 56,7 mg/kg. W płynie pęcherzy skórnych obserwowano stężenia 1,75 mg/l po 10 godzinach od podania dożylnego. W płynie śródmiąższowym stwierdzono, że stężenia niezwiązanego leku mają podobny profil czasowy do stężeń w osoczu z maksymalnym stężeniem niezwiązanego leku 1,0 mg/l (średnia geometryczna) osiągniętym około 1,8 godziny po podaniu dożylnym.

Metabolizm

Moksyfloksacyna bierze udział w reakcjach II fazy metabolizmu i jest wydalana przez nerki (około 40%) oraz z żółcią / kałem (około 60%) w postaci niezmienionej, a także w postaci siarczanu (M1) i glukuronidu (M2). Metabolity M1 i M2 są jedynymi, mającymi znaczenie metabolitami u człowieka; oba są nieczynne mikrobiologicznie.

W badaniach klinicznych I fazy oraz badaniach *in vitro* nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych z lekami podlegającymi procesom I fazy biotransformacji, przebiegającymi z udziałem układu enzymów związanych z cytochromem P450. Nie ma danych potwierdzających udział w szlaku oksydacyjnym.

Eliminacja

Średni okres półtrwania moksyfloksacyny w osoczu wynosi około 12 godzin. Klirens całkowity po podaniu dawki 400 mg wynosi od 179 do 246 ml/min. Po podaniu dożylnym 400 mg moksyfloksacyny, lek w postaci niezmienionej występował w moczu w około 22% oraz w kale w około 26%. Po podaniu dożylnym ilość leku w postaci niezmienionej i jego metabolitów to około 98%. Klirens nerkowy wynosi 24-53 ml/min, co oznacza częściowe kanalikowe wchłanianie zwrotne leku w nerkach. Jednoczesne podawanie moksyfloksacyny z ranitydyną lub probenecydem nie zmieniło klirensu nerkowego leku.

Nie ma istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych leku u pacjentów z niewydolnością nerek (w tym u osób z klirensiem kreatyniny >20 ml/min/1,73 m² p.c.). Wraz ze stopniem niewydolności nerek zwiększa się stężenie metabolitu M2 (glukuronidu) - nawet 2,5-krotnie (klirens kreatyniny wynoszący <30 ml/min/1,73 m² p.c.).

Na podstawie badań farmakokinetycznych przeprowadzonych do tej pory u pacjentów z niewydolnością wątroby (stopień A lub B w klasyfikacji Child-Pugh) nie można stwierdzić, czy występują jakiekolwiek różnice w zakresie mierzonych parametrów farmakokinetycznych w stosunku do osób zdrowych. W przypadku niewydolności wątroby zaobserwowano zwiększone stężenie metabolitu M1 w osoczu, zaś ekspozycja na lek macierzysty była porównywalna z obserwowaną u zdrowych ochotników. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania moksyfloksacyny u pacjentów z niewydolnością wątroby jest niewystarczające.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach konwencjonalnych z powtarzalną dawką na gryzoniach i nie gryzoniach zaobserwowano toksyczny wpływ moksyflokscyny na układ krwiotwórczy i objawy hepatotoksyczności. U małp wystąpiły objawy toksycznego działania na OUN. Objawy te obserwowano wyłącznie po zastosowaniu wysokich dawek moksyflokscyny lub po długotrwałym leczeniu.

U psów podawane doustnie wysokie dawki (≥ 60 mg/kg mc.), po których stężenie w osoczu wynosi ≥ 20 mg/l, powodowały zmiany w elektroretinogramie i w odosobnionych przypadkach atrofię siatkówki.

Po podaniu dożylnym leku, objawy wskazujące na ogólną toksyczność były najbardziej wyrażone, gdy moksyflokscyna była podawana w jednorazowym bolusie (45 mg/kg) ale nie były obserwowane, gdy moksyflokscyna (40 mg/kg) była podawana w wolnym wlewie dłuższym niż 50 minut.

Po dotętnicznym podaniu leku, obserwowano zmiany zapalne obejmujące okołotętniczą tkankę miękką, co sugeruje konieczność unikania podawania moksyflokscyny tą drogą.

Moksyflokscyna wykazała właściwości genotoksyczne w testach *in vitro*, przeprowadzonych z użyciem bakterii lub hodowli komórek ssaków. Testy *in vivo* nie wykazały właściwości genotoksycznych moksyflokscyny, mimo że stosowano bardzo duże dawki leku. W badaniach inicjacja-promocja, przeprowadzonych na szczurach, moksyflokscyna nie była karcinogenna.

Badania *in vitro* ujawniły że moksyflokscyna wpływa na czynność elektrofizjologiczną serca wydłużając odstęp QT (choć tylko przy wysokich stężeniach).

Po dożylnym podaniu moksyflokscyny psom (30 mg/kg we wlewie podawanym przez 15, 30 lub 60 minut) stopień wydłużenia odstępu QT był wyraźnie uzależniony od szybkości podawania leku, tj. im krótszy był czas tym większe wydłużenie odstępu QT. Nie obserwowano wydłużenia odstępu QT jeśli dawka 30 mg/kg była podawana w ciągu 60 minut.

Badania dotyczące rozmnażania, przeprowadzone na szczurach, królikach i małpach wskazują, że moksyflokscyna przenika przez łożysko. Badania na szczurach (p.o. i i.v.) i małpach (p.o.) nie wykazały działania teratogennego ani zaburzeń płodności po podawaniu moksyflokscyny. U króliczych płodów obserwowano nieznaczne zwiększenie przypadków występowania wad rozwojowych kręgów i żeber, ale tylko po dawkach (20 mg/kg mc. i.v.), które powodowały ciężką toksyczność u samic. U małp i królików stężenia w surowicy, będące na poziomie stężeń terapeutycznych u ludzi, powodowały zwiększenie liczby poronień.

Chinolony, w tym moksyflokscyna, powodują uszkodzenie chrząstek w dużych, obciążonych stawach u niedojrzałych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Następujące roztwory wykazują niezgodność z moksyflokscyną w roztworze do infuzji:

10% i 20 % roztwory chlorku sodu

4,2 % i 8,4 % roztwory dwuwęglanu sodu

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

Worek poliolefinowy: 3 lata

Butelka szklana: 5 lat

Zużyć natychmiast po otwarciu i/lub rozcieńczeniu.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Worki poliolefinowe z polipropylenowym wejściem zalakowane folią aluminiową. Opakowanie

250 ml dostępne w kartonach po 5 i 12 worków.

Bezbarwne butelki szklane (typ 2) z chlorobutylowym gumowym korkiem jako zamknięciem. 250 ml butelki są dostępne w paczkach po 1 i 5 butelek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Tylko do jednorazowego użycia. Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

Następujące wlewy są uznane za zgodne z moksyflokscyną 400 mg roztworem do infuzji:

woda do wstrzykiwań, sodu chlorek 0,9%, sodu chlorek 1 molarny, glukoza 5 % , 10 %, 40 %,

Ksylitol 20 %, płyn Ringera, złożony roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna, roztwór mleczanu Ringera).

Moksyflokscyny w roztworze do infuzji nie należy podawać z innymi lekami.

Nie stosować, jeżeli występują jakiegokolwiek widoczne cząstki lub jeżeli roztwór jest mętny.

Przechowywanie w niskiej temperaturze może powodować strącanie roztworu, który się ponownie rozpuści w temperaturze pokojowej. Dlatego nie zaleca się przechowywania roztworu do infuzji w lodówce.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

POJEDYNCZY KARTON I ETYKIETA – BUTELKA SZKLANA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avalox i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 400 mg/250 ml roztwór do infuzji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Moxifloxacin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 butelka 250 ml zawiera 400 mg moksyfloksacyny (w postaci chlorowodoru moksyfloksacyny)
1 ml zawiera 1,6 mg moksyfloksacyny (w postaci chlorowodoru moksyfloksacyny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH),
woda do wstrzykiwań.
Zawartość sodu: 34 mmol/250 ml

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 butelka z 250 ml roztworu do infuzji
Składnik opakowania wielojednostkowego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie
Podawać w ciągłym wlewie przez 60 minut.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego zużycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Zużyć natychmiast po otwarciu i/lub rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie chłodzić. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

<Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem>

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE DLA OPAKOWANIA WIELOJEDNOSTKOWEGO –
BUTELKA SZKLANA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avalox i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 400 mg/250 ml roztwór do infuzji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]
Moxifloxacin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 butelka 250 ml zawiera 400 mg moksyfloksacyny (w postaci chlorowodoru moksyfloksacyny)
1 ml zawiera 1,6 mg moksyfloksacyny (w postaci chlorowodoru moksyfloksacyny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda
do wstrzykiwań
Zawartość sodu: 34 mmol/250 ml

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 butelek z 250 ml roztworu do infuzji
Opakowanie wielojednostkowe

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie
Podawać w ciągłym wlewie przez 60 minut.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego zużycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Zużyć natychmiast po otwarciu i/lub rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie chłodzić. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

<Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem>

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

WOREK I JEGO OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avalox i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 400 mg/250 ml roztwór do infuzji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Moxifloxacin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 worek 250 ml zawiera 400 mg moksyfloksacyny (w postaci chlorowodoru moksyfloksacyny)
1 ml zawiera 1,6 mg moksyfloksacyny (w postaci chlorowodoru moksyfloksacyny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda
do wstrzykiwań
Zawartość sodu: 34 mmol/250 ml

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 worek z 250 ml roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie
Podawać w ciągłym wlewie przez 60 minut.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego zużycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Zużyć natychmiast po otwarciu i/lub rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie chłodzić. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

<Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem>

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTON NA WOREK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avalox i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 400 mg/250 ml roztwór do infuzji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Moxifloxacin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 worek 250 ml zawiera 400 mg moksyfloksacyny (w postaci chlorowodoru moksyfloksacyny)
1 ml zawiera 1,6 mg moksyfloksacyny (w postaci chlorowodoru moksyfloksacyny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda
do wstrzykiwań
Zawartość sodu: 34 mmol/250 ml

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 worków z 250 ml roztworu do infuzji
12 worków z 250 ml roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie
Podawać w ciągłym wlewie przez 60 minut.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego zużycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Zużyć natychmiast po otwarciu i/lub rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie chłodzić. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

<Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem>

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Avalox i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 400mg/250 ml roztwór do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Substancja czynna: moksyflokscyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Avalox i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Avalox
3. Jak stosować lek Avalox
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Avalox
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK AVALOX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Avalox zawiera jako substancję czynną moksyflokscynę, która należy do grupy antybiotyków nazywanych fluorochinolonami. Avalox działa bakteriobójczo na bakterie wywołujące zakażenia, jeśli są one wrażliwe na moksyflokscynę.

Avalox jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych:

- Infekcja płuc (zapalenie płuc) nabyta poza szpitalem
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU AVALOX

W razie wątpliwości dotyczących przynależności do grupy wymienionych poniżej pacjentów należy skontaktować się z lekarzem.

Kiedy nie stosować leku Avalox

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na moksyflokscynę, inne leki z grupy chinolonów lub którykolwiek z pozostałych składników leku Avalox (patrz punkt 6. *Inne informacje*).
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.
- Jeśli pacjentami są dzieci lub młodzież w okresie wzrostu.
- Jeśli u pacjenta w przeszłości występowała choroba ścięgien, która miała związek z leczeniem innymi lekami z grupy chinolonów (patrz punkty *Kiedy zachować szczególną ostrożność...* i 4. *Możliwe działania niepożądane*).
- Jeśli u pacjenta występują wrodzone lub nabyte nieprawidłowości w EKG (elektrokardiogramie - zapisie czynności elektrycznej serca).
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, zwłaszcza zmniejszone stężenie potasu we krwi (hipokaliemia), podlegające obecnie leczeniu.
- Jeśli u pacjenta występuje bardzo wolna czynność serca (bradykardia).

- Jeśli u pacjenta występuje osłabienie pracy serca (niewydolność serca).
- Jeśli u pacjenta występują stwierdzone w przeszłości zaburzenia rytmu serca (arytmie).
- Jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą powodować szczególne zmiany w zapisie EKG (patrz *Stosowanie leku Avalox z innymi lekami*).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz) przewyższa 5-krotnie górną granicę normy.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Avalox

Przed zastosowaniem leku Avalox

- Avalox może czasowo zmieniać EKG serca, co w bardzo rzadkich przypadkach może prowadzić do zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Kobiety i osoby w wieku podeszłym mogą być bardziej podatne na wystąpienie zmian w zapisie EKG. W przypadku upośledzenia ukrwienia mięśnia sercowego należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Avalox, ponieważ może on zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca.
- W przypadku jednoczesnego stosowania leków obniżających stężenie potasu we krwi należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Avalox, ponieważ może on zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca.
- W przypadku wystąpienia kołatania serca lub nieregularnego bicia serca w okresie leczenia należy przerwać podawanie leku Avalox i natychmiast poinformować o tym lekarza.
- Jeśli u pacjenta występuje padaczka lub stany mogące wywoływać drgawki należy poinformować o tym lekarza przed zastosowaniem leku Avalox.
- Jeśli pacjent cierpi na miastenię (nużliwość mięśni), przyjmowanie leku Avalox, może prowadzić do nasilenia objawów choroby. Jeśli to nastąpi należy natychmiast skonsultować się z lekarzem.
- Przed zastosowaniem leku Avalox należy skonsultować się z lekarzem jeśli u pacjenta lub w jego rodzinie występuje niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (rzadka choroba dziedziczna). Lekarz oceni, czy Avalox jest lekiem odpowiednim do stosowania.

W czasie stosowania leku Avalox

- Ryzyko zaburzeń czynności serca może rosnąć wraz ze zwiększaniem dawki oraz prędkością podawania wlewu do żyły.
- Lek Avalox powinien być podawany tylko dożylnie, nie należy go podawać dotętniczo.
- Istnieje niewielkie ryzyko ciężkiej, nagłej reakcji alergicznej (reakcja anafilaktyczna lub wstrząs anafilaktyczny) nawet po pierwszej dawce leku, z objawami, do których można zaliczyć: ucisk w klatce piersiowej, oszołomienie, nudności lub omdlenie oraz zawroty głowy przy wstawaniu. W razie ich wystąpienia należy natychmiast przerwać podawanie leku Avalox roztwór do infuzji.
- Avalox może wywoływać zapalenie wątroby o szybkim i ciężkim przebiegu, które może prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (w tym ze skutkiem śmiertelnym, patrz punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*). Należy skontaktować się z lekarzem przed kontynuowaniem leczenia w razie wystąpienia objawów takich jak: szybkie pogorszenie się samopoczucia, zażółcenie białek oczu, ciemne zabarwienie moczu, swędzenie skóry, skłonność do krwawień oraz zaburzenia myślenia lub bezsenność.
- Jeżeli pojawią się zmiany na skórze lub pęcherze i (lub) łuszczenie się skóry i (lub) zmiany na błonach śluzowych (patrz punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem następnej dawki.
- Podczas lub po zakończeniu stosowania antybiotyków, w tym leku Avalox, może wystąpić biegunka. W razie nasilonej lub przedłużającej się biegunki lub stwierdzenia krwi lub śluzu w kale należy natychmiast przerwać stosowanie leku Avalox i skonsultować się z lekarzem. W takiej sytuacji nie należy stosować leków zatrzymujących lub spowalniających czynność ruchową (perystaltykę) jelit.
- Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek powinni pić odpowiednią ilość płynów, ponieważ odwodnienie może zwiększyć ryzyko wystąpienia niewydolności nerek.

- Avalox może niekiedy powodować ból i zapalenie ścięgien, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku lub leczonych jednocześnie kortykosteroidami. W razie wystąpienia pierwszych objawów bólu lub zapalenia należy przerwać stosowanie leku Avalox, odciążyć chorą kończynę i natychmiast skonsultować się z lekarzem.
- W przypadku pogorszenia widzenia lub wystąpienia innych zaburzeń wzroku w trakcie stosowania leku Avalox należy natychmiast zasięgnąć porady okulisty.
- Antybiotyki z grupy chinolonów mogą zwiększać wrażliwość skóry na światło słoneczne i promieniowanie UV. W trakcie stosowania leku Avalox należy unikać długotrwałego przebywania na słońcu, silnego światła słonecznego oraz korzystania z solarium lub innych źródeł promieniowania UV.
- Doświadczenie w zakresie stosowania sekwencyjnej dożylniej/doustnej terapii z lekiem Avalox w leczeniu pozaszpitalnych zakażeń płuc (zapalenia płuc) jest niewielkie.
- Nie określono skuteczności leku Avalox w leczeniu ciężkich oparzeń, zakażeń tkanek głębokich, dużych ropnych wrzodów (ropni) i zakażeń stopy cukrzycowej z zapaleniem szpiku (infekcja szpiku kostnego).

Stosowanie leku Avalox z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosując lek Avalox należy wiedzieć o tym, że:

- W razie stosowania leku Avalox z innymi lekami wpływającymi na czynność serca występuje zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca. Z tego powodu nie należy stosować leku Avalox jednocześnie z następującymi lekami: leki należące do grupy leków przeciwaritmicznych (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid, amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), neuroleptyki (np. fenotiazyny, pimozyd, sertindol, haloperydol, sultopryd), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, erytromycyna podawana dożylnie, pentamidyna, leki przeciwmalaryczne, szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna) oraz inne leki (np. cyzapryd, winkamina podawana dożylnie, beprydydyl i difemanil).
- Należy zachować szczególną ostrożność podczas przyjmowania innych leków mogących obniżać stężenie potasu we krwi lub zwalniać rytm serca, ponieważ mogą one także zwiększać ryzyko wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca podczas przyjmowania preparatu Avalox.
- W razie jednoczesnego przyjmowania doustnych leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryna) lekarz może zlecić badania czasu krzepnięcia krwi.

Stosowanie leku Avalox z jedzeniem i pić

Pokarmy, w tym produkty nabiałowe, nie mają wpływu na działanie leku Avalox.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Avalox w okresie ciąży i karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Avalox może wywoływać zawroty głowy i uczucie oszołomienia lub krótkotrwałe omdlenie. W razie wystąpienia takich objawów nie należy kierować pojazdami i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Avalox

Ten produkt leczniczy zawiera 787 mg (około 34 mmol) sodu na dawkę. W przypadku stosowania diety z kontrolowanym spożyciem sodu, należy poinformować natychmiast swojego lekarza.

3. JAK STOSOWAĆ LEK AVALOX

Lek Avalox powinien być zawsze podawany przez lekarza lub personel medyczny.

Zazwyczaj stosowana dawka dla dorosłych to jedna butelka **worek** raz na dobę.

Avalox przeznaczony jest do podawania dożylnego. Lekarz prowadzący powinien się upewnić, że lek jest podawany w stałym wlewie przez co najmniej 60 minut.

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, z niską masą ciała lub zaburzeniami czynności nerek.

Lekarz prowadzący zdecyduje o czasie trwania leczenia lekiem Avalox. W niektórych przypadkach, lekarz może rozpocząć leczenie lekiem Avalox roztwór do infuzji, a następnie kontynuować terapię lekiem Avalox tabletki.

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju zakażenia i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Zalecany czas trwania leczenia:

- Pozaszpitalna infekcja płuc (zapalenie płuc) 7- 14 dni

Większość pacjentów z zapaleniem płuc w ciągu 4 dni przechodzi na terapię doustną lekiem Avalox w tabletkach.

- Zakażenia skóry i tkanek miękkich 7- 21 dni

U pacjentów z powikłanymi zakażeniami skóry i struktur skórnych, średni czas trwania leczenia dożylnego wynosił około 6 dni, a przeciętny całkowity czas trwania leczenia (infuzja, a następnie tabletki) wynosił 13 dni.

Ważne jest ukończenie pełnego cyklu leczenia, nawet jeśli po kilku dniach nastąpi poprawa samopoczucia. W razie zbyt wczesnego przerywania przyjmowania leku zakażenie może nie zostać całkowicie wyleczone, może dojść do nawrotu choroby lub jej pogorszenia, jak również może dojść do wytworzenia się oporności bakterii na antybiotyki.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki ani przedłużać czasu leczenia (patrz punkt 2. *Informacje ważne przed zastosowaniem leku Avalox ...*, *Kiedy zachować szczególną ostrożność ...*).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Avalox

W razie podejrzenia przyjęcia zbyt dużej dawki leku Avalox, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania dawki leku Avalox

W razie podejrzenia pominięcia dawki leku Avalox, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Avalox

W przypadku zbyt wczesnego zaprzestania przyjmowania leku zakażenie może nie zostać całkowicie wyleczone. W razie konieczności wcześniejszego przerywania leczenia lekiem Avalox roztwór do infuzji lub Avalox tabletki, należy skonsultować się z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Avalox może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia lekiem Avalox obserwowano poniższe działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana następująco:

Bardzo często: u więcej niż 1 na 10 pacjentów

Często: u 1 do 10 pacjentów na 100 pacjentów
Niezbyst często: u 1 do 10 pacjentów na 1000 pacjentów
Rzadko: u 1 do 10 pacjentów na 10 000 pacjentów
Bardzo rzadko: u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zakażenia

Często: zakażenia wywołane przez oporne bakterie lub grzyby, np. zakażenia jamy ustnej i pochwy wywołane przez drożdżaki *Candida*

Krew i układ chłonny

Niezbyst często: mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba niektórych rodzajów krwinek białych (granulocyty obojętnochłonne), zmniejszenie lub zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby niektórych krwinek białych (granulocytów kwasochłonnych), zmniejszona krzepliwość krwi
Bardzo rzadko: zwiększona krzepliwość krwi

Reakcje alergiczne

Niezbyst często: reakcja alergiczna
Rzadko: ciężka, szybko uogólniająca się reakcja alergiczna, w tym bardzo rzadko wstrząs zagrażający życiu (np. trudności w oddychaniu, spadek ciśnienia krwi, szybkie tętno), obrzęk (w tym potencjalnie zagrażający życiu obrzęk dróg oddechowych)

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych

Niezbyst często: zwiększone stężenie lipidów (tłuszczów) we krwi
Rzadko: zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi

Zaburzenia psychiczne

Niezbyst często: lęk, niepokój ruchowy lub pobudzenie
Rzadko: chwiejność emocjonalna, depresja (w bardzo rzadkich przypadkach prowadząca do prób samobójczych), omamy
Bardzo rzadko: depersonalizacja (uczucie niebycia sobą), psychoza (mogące prowadzić do samookaleczeń)

Układ nerwowy

Często: ból głowy, zawroty głowy
Niezbyst często: uczucie mrowienia i (lub) drętwienia, zaburzenia smaku (w bardzo rzadkich przypadkach utrata smaku), stan splątania i dezorientacji, zaburzenia snu (głównie bezsenność), drżenia, uczucie oszołomienia (wrażenie kręcenia się lub spadania), senność
Rzadko: zaburzenia czucia skórniego, zaburzenia węchu (w tym utrata węchu), niezwykle sny, zaburzenia równowagi i zła koordynacja ruchowa (z powodu zawrotów głowy), drgawki, zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, częściowa lub całkowita utrata pamięci
Bardzo rzadko: zwiększenie wrażliwości skóry

Oczy

Niezbyst często: zaburzenia widzenia, w tym widzenie podwójne, widzenie i niewyraźne widzenie

Uszy

Rzadko: Dzwonienie w uszach (szumy w uszne)

Układ sercowo-naczyniowy

- Często: różne zmiany w aktywności elektrycznej serca (EKG) u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem potasu we krwi
- Niezbyt często: różne zmiany w aktywności elektrycznej serca (EKG), kołatanie serca, nieregularne i szybkie bicie serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, nagłe zaczerwienienie twarzy (uderzenie krwi do głowy)
- Rzadko: nieprawidłowa szybka czynność serca, omdlenie, wysokie ciśnienie krwi, niskie ciśnienie krwi
- Bardzo rzadko: nieswoisty nieprawidłowy rytm serca, nieregularne bicie serca (torsade de pointes), zatrzymanie czynności serca (patrz punkt 2. *Informacje ważne przed zastosowaniem leku Avalox ...*)

Układ oddechowy

- Niezbyt często: trudności w oddychaniu, w tym objawy astmatyczne

Przewód pokarmowy

- Często: nudności, wymioty, ból żołądka i brzucha, biegunka
- Niezbyt często: utrata apetytu, wzdęcia i zaparcia, zaburzenia żołądkowe (niestrawność, zgaga), zapalenie żołądka, zwiększenie aktywności enzymu trawiennego (amylazy) we krwi
- Rzadko: trudności w połykaniu, zapalenie jamy ustnej, ciężka biegunka z krwią i (lub) śluzem w kale (zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego), które w bardzo rzadkich przypadkach może być związane z zagrażającymi życiu powikłaniami

Wątroba

- Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz) we krwi
- Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego (LDH) we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [gamma-glutamylotransferaza i (lub) fosfataza zasadowa] we krwi
- Rzadko: żółtaczką (zażółcenie białówek oczu oraz skóry), zapalenie wątroby
- Bardzo rzadko: piorunujące zapalenie wątroby potencjalnie prowadzące do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (w tym ze skutkiem śmiertelnym)

Skóra

- Niezbyt często: świąd, wysypka, pokrzywka, sucha skóra
- Bardzo rzadko: zmiany na skórze i błonach śluzowych (bolesne pęcherzyki w jamie ustnej lub nosie oraz na prąciu lub w pochwie), potencjalnie zagrażające życiu (zespół Stevensa-Johnson'a, martwica toksyczno-rozplywna naskórka)

Układ mięśniowo-stawowy

- Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni
- Rzadko: ból i obrzęk ścięgien (zapalenie ścięgien), skurcze mięśni, drganie mięśni
- Bardzo rzadko: zerwanie ścięgna, zapalenie stawów, sztywność mięśni, nasilenie objawów nużliwości mięśni

Nerki

- Niezbyt często: odwodnienie
- Rzadko: upośledzenie czynności nerek (w tym zwiększenie wyników badań czynności nerek takich jak stężenie mocznika i kreatyniny), niewydolność nerek

Uogólnione działania niepożądane

- Niezbyt często: złe samopoczucie (głównie osłabienie lub zmęczenie), bóle pleców, w klatce piersiowej, miednicy i bóle kończyn, pocenie się
- Rzadko: obrzęki (dłoni, stóp, kostek, warg, jamy ustnej, gardła)

Odczyny w miejscu infuzji

Często: ból lub zapalenie w miejscu podania

Niezbędnie często: zapalenie żyły

Poniższe objawy były częściej obserwowane u pacjentów leczonych dożylnie:

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (gamma- glutamylotransferazy) we krwi

Niezbędnie często: nieprawidłowo szybka czynność serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, obrzęki (rąk, stóp, kostek, warg, jamy ustnej, gardła), ciężka biegunka z krwią i/lub śluzem (zapalenie jelita grubego związane z antybiotykoterapią), która w bardzo rzadkich przypadkach, może powodować rozwój groźnych dla życia powikłań, drgawki, halucynacje, uszkodzenie nerek (w tym wzrost wartości specyficznych dla nerek w testach laboratoryjnych, takich jak mocznik i kreatynina), niewydolność nerek.

Ponadto występowały bardzo rzadkie przypadki poniższych działań niepożądanych, opisywane po leczeniu innymi antybiotykami chinolonowymi, mogące również wystąpić w trakcie stosowania leku Avalox: przemijająca utrata wzroku, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zwiększenie stężenia wapnia we krwi, zwiększony rozpad krwinek czerwonych, reakcje mięśniowe z uszkodzeniem komórek mięśniowych, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne i promieniowanie UV.

Jeśli wystąpią objawy niepożądane, a szczególnie jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK AVALOX

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Avalox po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie na butelce **worku** i na kartoniku.

Nie zamrażać, ani nie przechowywać w lodówce.

Stosować natychmiast po pierwszym otwarciu i/lub rozpuszczeniu.

Tylko do jednorazowego użycia. Resztki niez użyt ego roztworu należy wyrzucić.

Przechowywanie w niskiej temperaturze może powodować pojawienie się osadu, który ponownie rozpuści się w temperaturze pokojowej.

Nie stosować, jeśli widoczne są jakiegokolwiek cząstki lub jeżeli roztwór jest mętny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Avalox

- Substancją czynną leku jest moksyflokscyna. Każda butelka **worek** zawiera 400 mg moksyflokscyny w postaci chlorowodoru moksyflokscyny. 1 ml zawiera 1,6 mg moksyflokscyny w postaci chlorowodoru.
- Pozostałe składniki leku to sodu chlorek, kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH) i woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Avalox i co zawiera opakowanie

Avalox roztwór do infuzji to klarowny, żółty roztwór.

Avalox jest pakowany w kartoniki zawierające 250 ml szklaną butelkę z chlorobutylovym, gumowym korkiem. Opakowania zawierają po 1 i 5 butelek.

Avalox jest pakowany w kartoniki zawierające poliolefinowe worki o objętości 250 ml z polipropylenowym wejściem zalakowanym folią aluminiową. Opakowania zawierają po 5 i 12 worków.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Podmiot odpowiedzialny

Do uzupełnienia na szczęblu krajowym.
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

Wytwórca

Do uzupełnienia na szczęblu krajowym.
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria:	Avelox
Belgia:	Avelox
Cypr:	Avelox
Republika Czech	Avelox
Dania:	Avelox
Estonia:	Avelox
Finlandia:	Avelox
Francja:	Izilox
Niemcy:	Avalox
Grecja:	Avelox
Węgry:	Avelox
Irlandia:	Avelox
Włochy:	Avalox
Łotwa:	Avelox
Litwa:	Avelox
Luksemburg:	Avelox
Malta:	Avalox
Holandia:	Avelox
Polska:	Avelox
Portugalia:	Avelox
Słowacja:	Avelox
Słowenia:	Avelox
Hiszpania:	Muzolil

Szwecja: Avelox
Wielka Brytania: Avelox

Data zatwierdzenia ulotki:

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia.

Avalox roztwór do infuzji może być podawany przez dren T razem z następującymi roztworami:
Woda do wstrzykiwań, sodu chlorek 0,9 %, sodu chlorek 1 molarny, glukoza 5 %, 10 %, 40 %, Ksylitol 20 %, płyn Ringera, złożony roztwór mleczanu sodu (roztwór Hartmanna, roztwór mleczanu Ringera).

Leku Avalox roztwór do infuzji nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami.

Poniższe roztwory są niezgodne z lekiem Avalox roztwór do infuzji:

10% i 20 % roztwory chlorku sodu

4,2 % i 8,4 % roztwory dwuwęglanu sodu