

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EEA</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Avstrija	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Nemčija		Octegra 400 mg - Infusionslösung	400 mg	raztopina za infundiranje	intravenska uporaba	400 mg / 250 ml
Belgija	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Nemčija		Proflox	400 mg	raztopina za infundiranje	intravenska uporaba	400 mg / 250 ml
Francija		Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Nemčija	Octegra 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	raztopina za infundiranje	intravenska uporaba	400 mg / 250 ml
Nemčija	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Nemčija		Octegra 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	raztopina za infundiranje	intravenska uporaba	400 mg / 250 ml
Grčija	Elpen Pharmaceutical Co, Inc 95, Marathonos Avenue 190-09 Pikermi Grčija		Octegra	400 mg	raztopina za infundiranje	intravenska uporaba	400 mg / 250 ml
Luksemburg	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Nemčija		Proflox	400 mg	raztopina za infundiranje	intravenska uporaba	400 mg / 250 ml
Nizozemska	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Nemčija		Octegra 400 mg / 250 ml oplossing voor infusie	400 mg	raztopina za infundiranje	intravenska uporaba	400 mg / 250 ml
Portugalska		Bialfar - Produtos Farmacêuticos S.A. À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalska	Proflox	400 mg	raztopina za infundiranje	intravenska uporaba	400 mg / 250 ml

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE IN DOPOLNILO
POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA
UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA OCTEGRA IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Moksifloksacinijev klorid je sintetična protibakterijska učinkovina razreda fluorokinolonov. Prva predložitev intravenoznega moksifloksacina za izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico leta 2002 je vključevala podatke 550 oseb, zdravljenih z moksifloksacinom, iz dveh nadzorovanih kliničnih študij, ki so jih pozneje dopolnili z dodatnimi 942 osebami iz petih dodatnih študij izvenbolnišnično pridobljene pljučnice. V načrtu kliničnega razvoja zapletenih okužb kože in mehkih tkiv sta bili vključeni dve nadzorovani študiji, ki sta bili podlaga za odobritev. V postopku medsebojnega priznavanja je bil intravenozni moksifloksacin za izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico odobren v dveh zaporednih obdobjih, leta 2002 in 2004. Intravenozni moksifloksacin za zapletene okužbe kože in mehkih tkiv je bil leta 2005 odobren v vseh državah, ki so že odobrile intravenozno formulacijo za uporabo pri izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici. Ker na 60. dan napotitvenega postopka Koordinacijske skupine za postopek medsebojnega priznavanja in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini soglasje ni bilo doseženo, je bil postopek napoten na CHMP. Glavni zadržek je bila potreba po nadaljnjih določitvah pogojev uporabe. Menili so, da naj bi enake omejitve veljale za indikacije tako za izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico kot tudi za zapletene okužbe kože in mehkih tkiv, kot jih je že določil CHMP za peroralni moksifloksacin za zdravljenje izvenbolnišnično pridobljene pljučnice. Zdravljenju z intravenoznim moksifloksacinom skoraj vedno sledi peroralno zdravljenje, zato se mora omejitev za uporabo peroralnega moksifloksacina odražati v povzetku glavnih značilnosti zdravila za intravenozno obliko. CHMP je sprejel seznam vprašanj, na katera naj odgovori predlagatelj.

Zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv

Predlagatelj je razpravljal o učinkovitosti in varnosti zaporednega intravenoznega / peroralnega zdravljenja zapletenih okužb kože in mehkih tkiv z moksifloksacinom in zaključil, da so dokazali neinferiornost ter da klinične študije in podatki o varnosti po začetku trženja ne dajejo nobenih dokazov, da bi imeli bolniki, zdravljeni z moksifloksacinom, večje tveganje obolenosti, vključno z obolenostjo srca in jeter, kot bolniki, ki prejema primerjalne antibiotike. CHMP je upošteval odgovor predlagatelja, a je menil, da podatki kažejo, da moksifloksacin najverjetneje ni tako dober kot primerjalno zdravljenje. Poleg tega je nižji 95 % interval zaupanja v primarnih analizah presegel ali mejil na 10 %, kar dodatno podkrepi mnenje, da intravenozno / peroralno zdravljenje z moksifloksacinom ne predstavlja optimalnega celovitega zdravljenja zapletenih okužb kože in mehkih tkiv. Izidi glede na patogen niso pokazali nikakršnih potencialno skrb vzbujajočih razlik med posameznimi oblikami zdravljenja. Kljub temu so domnevali, da moksifloksacin morda ni tako učinkovit proti anaerobom, kar bi se lahko skladalo z neenakomerno in vitro aktivnostjo proti anaerobnim vrstam. Najpomembneje pa je, da so bile stopnje odzivnosti pri stafilokoknih okužbah med posameznimi oblikami zdravljenja primerljive in da je bila primerljiva tudi odzivnost pri relativno majhnem številu okužb s streptokokom skupine A. Na splošno je CHMP menil, da podatki glede učinkovitosti intravenoznega/peroralnega zdravljenja z moksifloksacinom niso pretirano prepričljivi, to dejstvo pa je treba upoštevati pri varnostnem profilu, kot je razloženo spodaj. CHMP je menil, da je razmerje med koristmi in tveganji pri intravenoznem/peroralnem zdravljenju z moksifloksacinom za obvladovanje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv ugodno le ob prilagoditvi indikacij za uporabo.

Predlagatelj je predstavil rezultate dveh študij, v katerih je zaključil, da bakteriološki odzivi na moksifloksacin podpirajo klinične odzive in da stopnje bakteriološkega uničenja pri moksifloksacinu kažejo na zadovoljivo skladnost med tema dvema študijama. Kljub temu pa je CHMP še naprej menil, da klinični in mikrobiološki odzivi kažejo na zaključek, da intravenozno/peroralno zdravljenje z moksifloksacinom ni med optimalnimi oblikami zdravljenja zapletenih okužb kože in mehkih tkiv.

Predlagatelj je razpravljal o pregledu varnosti zaporednega intravenoznega/peroralnega zdravljenja z moksifloksacinom, na splošno in specifično pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv, analiziral je podatke o pojavnosti jetrnih dogodkov iz kliničnih študij zaporednega intravenoznega/peroralnega

zdravljenja (na splošno in pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv), ter navedel, da glede splošne pojavnosti z jetri povezanih neželenih učinkov in neželenih učinkov zdravila med moksifloksacinom in primerjalnimi zdravili ni razlik. Kumulativni pregled poročil o spontanah neželenih učinkih, tj. resnih „možnih, z zdravili povezanih okvar jeter“ pri samo intravenoznem ali intravenoznem / peroralnem zaporednem zdravljenju, nakazuje, da so resni jetrni dogodki, povzročeni z moksifloksacinom, zelo redki, nepredvidljivi in idiosinkratični ter da se razmerje med koristmi in tveganji za intravenozno zdravljenje z moksifloksacinom ni spremenilo. Predstavili so analizo varnosti srca v kliničnih študijah zaporednega intravenoznega/peroralnega zdravljenja (na splošno in pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv), skupaj s pregledom pojavnosti neželenih učinkov, ki zahtevajo nujno zdravljenje, pomembnih kot nadomestki pri aritmiji. Nato je predlagatelj razpravljal o kumulativnem pregledu poročil o spontanah neželenih učinkih, tj. „podaljšanju QT/QT_c“ in „Torsade de Pointes“ pri samo intravenoznem ali intravenoznem/peroralnem zaporednem zdravljenju. Predlagatelj je zaključil, da med moksifloksacinom in primerjalnimi zdravili, kar zadeva primerjavo skupnega števila in pogostosti poročil o možnih, z zdravili povezanih okvarah jeter, ni razlik. Pogostost neželenih učinkov, povezanih s srcem, in neželenih učinkov na splošno je bila podobna, opazovalne študije po začetku trženja in nadzor spontanah neželenih učinkov po začetku trženja pa nikakor ne dokazujejo, da je intravenozno/peroralno zdravljenje z moksifloksacinom v primerjavi s standardnim zdravljenjem povezano z bistveno višjim tveganjem za nastanek neželenih učinkov, povezanih z jetri in srcem. Predlagatelj je v poglavju 4.4., skupaj z opozorilom na na *meticilin* odporen *Staphylococcus aureus* (MRSA), sprejel omejitev zapletenih okužb kože in mehkih tkiv na zdravilo drugega izbora. Sprejeto je bilo naslednje besedilo:

„Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv, le ko uporaba protibakterijskih učinkovin, ki jih ponavadi priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb (glejte poglavje 4.4), ni primerna.“

Zdravljenje izvenbolnišnično pridobljene pljučnice

CHMP je bil mnenja, da mora biti uporaba intravenoznega moksifloksacina za zdravljenje izvenbolnišnično pridobljene pljučnice opredeljena v istem besedilu kot indikacija za zapletene okužbe kože in mehkih tkiv. CHMP je prosil predlagatelja za nadaljnjo razpravo o tem vprašanju. Predlagatelj je obsežno razpravljal o prednostih moksifloksacina za zdravljenje izvenbolnišnično pridobljene pljučnice, kjer je potrebno začetno intravenozno zdravljenje, ob tem pa je predložil podatke iz kliničnih študij o učinkovitosti intravenoznega/peroralnega zdravljenja z moksifloksacinom, varnosti jeter pri zaporednem intravenoznem/peroralnem zdravljenju, in iz študij o varnosti srca pri intravenoznem/peroralnem zdravljenju. Predlagatelj je zaključil, da ima moksifloksacin okrepljeno aktivnost na seve *S. pneumoniae*, dovzetne in odporne na penicilin/makrolid, da učinkuje na patogene, povezane z netipično pljučnico in da je dosledno učinkovit pri hospitaliziranih bolnikih, ki potrebujejo začetno intravenozno zdravljenje. Predlagatelj se je prav tako skliceval na vse močnejše dokaze, da ima moksifloksacin najboljši profil farmakokinetike/farmakodinamike, zaradi česar se lahko izogne izbiri odpornosti med dihalnimi fluorokinoloni, ki so trenutno na voljo v Evropi. Predložili so skupno 6 študij intravenoznega/peroralnega zdravljenja izvenbolnišnično pridobljene pljučnice, vendar pa zbiranje podatkov v študijah ni bilo primerno, na splošno pa so podatki kazali, da moksifloksacin morda ni tako dobro zdravilo v primerjavi z zelo dobrim primerjalnim režimom zdravljenja. Medtem ko ni bilo jasnih razlogov za zavrnitev indikacije izvenbolnišnično pridobljene pljučnice, je CHMP menil, da je treba manj prepričljive podatke pretehtati glede na zadržke glede varnosti. CHMP je menil, da je treba pri oceni splošnega razmerja med koristmi in tveganji upoštevati vse podatke o varnosti glede uporabe moksifloksacina (intravenozno, peroralno in intravenozno/peroralno), in da zato profil varnosti, opisan za peroralno uporabo, velja tudi za intravenozno uporabo, pri čemer se tudi pričakuje, da se bo pri bolnikih, ki potrebujejo začetno intravenozno zdravljenje, verjetno zaradi razlik v farmakokinetiki, v značilnostih bolnika in okužbe povečalo tveganje, povezano s sistemsko uporabo zdravila. CHMP je menil, da učinki moksifloksacina na QT_c kažejo na povezavo med koncentracijo v plazmi in QT_c. Podatki, zbrani v prvih dveh študijah izvenbolnišnično pridobljene pljučnice, kažejo, da je večja verjetnost, da bodo imeli bolniki znatno povečan QT_c pri intravenoznem zdravljenju z moksifloksacinom. Analiza izstopajočih vrednosti QT_c dokazuje skladen presežek tveganja pri moksifloksacinu po podatkih iz študij izvenbolnišnično pridobljene pljučnice in podatkih EKG. Možna soobolevnost ne spremeni dejstva, da je imela intravenozna uporaba, v primerjavi s

primerjalnimi zdravili, presežek tveganja, tudi v študiji na ostarelih. CHMP potrjuje, da ni nujno, da zdravilo, ki podaljša QT_c, tudi poviša tveganje za neželene učinke, povezane s srcem, ki vključujejo aritmijo. Kljub temu pa so bile glede na neželene učinke in podatke o varnosti srca, ki jih je predložil predlagatelj, z ozirom na pojavnost kliničnih neželenih dogodkov, med obema zdravljenima skupinama razlike, ki bi lahko bile nadomestek za podaljšanje QT_c, saj je bila v skupini, ki je prejela moksifloksacin, opažena višja pojavnost ventrikularne tahikardije in zastoja srca. Poleg tega podatki po začetku trženja kažejo, da se pojavljajo pomembni in resni neželeni učinki zdravila, povezani s podaljšanjem QT_c. Podatki po začetku trženja kažejo, da so bolniki prejeli moksifloksacin kljub kontraindikacijam in opozorilom v povzetku glavnih značilnosti zdravila, zato poudarjanje teh previdnostnih ukrepov v povzetku glavnih značilnosti zdravila najverjetneje ne bo doseglo velike spremembe v vedenju. Dejstvo, da se moksifloksacin znatno presnavlja, je vodilo v zadržke glede njegovega hepatotoksičnega potenciala. Stopnja poročanih spontanah neželenih učinkov je za intravenozno/zaporedno zdravljenje višja kot za peroralno zdravljenje, predlagateljeva trditev, da je razlog za to večja osnovna obolevnost populacije, zdravljen intravenozno/peroralno, kot pri tistih, ki so jih zdravili z moksifloksacinom zdravili le peroralno, pa se lahko sprejme le delno. Kljub temu pa taki podatki lahko nakazujejo resničen presežek tveganja za hepatotoksičnost pri intravenozni formulaciji. Glede tveganja za neželene učinke na jetra, povezane z intravenoznim/peroralnim zdravljenjem z moksifloksacinom, lahko večja osnovna obolevnost/klinično nadziranje delno razloži porast, ostaja pa verjetno, da je povezan z večjo biološko razpoložljivostjo intravenozne formulacije. Podatki kažejo, da ima moksifloksacin vsaj dvakrat večje tveganje za resno hepatotoksičnost kot primerjalna zdravila, CHMP pa je mnenja, da je doslednost teh ocen tveganja jasen znak povečanega tveganja za hepatotoksičnost kar za predlagane indikacije podpira uvrstitve zdravila med zdravila, ki niso prvega izbora. Zaključili so, da so podatki o učinkovitosti intravenoznega/peroralnega zdravljenja z moksifloksacinom pri izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici in zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv zadostni, vendar ne pretirano prepričljivi, kažejo pa na to, da intravenozno/peroralno zdravljenje z moksifloksacinom ni med optimalnimi oblikami zdravljenja za katerokoli od teh indikacij. CHMP se ne strinja s trditvijo, da je razmerje med koristmi in tveganji pri bolnikih, ki potrebujejo začetno intravenozno zdravljenje, drugačno, saj lahko trdimo, da imajo ti bolniki pravzaprav višje tveganje za nastanek neželenih učinkov.

Predlagatelj je na podlagi sistematskega pregleda gradiva predstavil povzetek nadzora občutljivosti pomembnih bakterijskih vrst na moksifloksacin. Podatki niso razkrili novega padca občutljivosti na moksifloksacin, predlagatelj pa je zaključil, da so bile občutljivosti pomembnih vrst pravilno izražene v poglavju 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila, brez znatnih tendenc ali sprememb. Predlagatelj je prav tako razpravljal o možnosti evropskega nadzora in predlagal izvedbo letnega načrta nadzora za zbiranje podatkov o najnižji inhibicijski koncentraciji moksifloksacina v evropskih državah. CHMP je menil, da pregledi gradiva niso bili niti veljavni niti koristni. Kakršna koli prospektivna študija nadzora bi morala biti skrbno načrtovana, tako da bi lahko podatke, zbrane leto za leto, primerjali z neko stopnjo zaupanja, predlagateljev predlog pa te zahteve ne bi izpolnil. Če bi bili tovrstni podatki potrebni, bi se moral predlagatelj zateči k že uveljavljenim projektom, ki so primerno oblikovani za prospektivno zbiranje zanesljivih podatkov.

Predlagatelj je razpravljal o mnogih dejavnikih, ki vplivajo na interval QT in izjavil, da čeprav se podaljšanje intervala QT_c pogosto uporablja kot nadomestni označevalec za tveganje nastanka ventrikularne aritmije, kot je Torsade de Pointes (TdP), o stopnji podaljšanja QT, za katerega se domneva, da je klinično pomemben, ni soglasja. Razmerje med koncentracijami moksifloksacina in spremembami v intervalu QT_c so raziskovali v študijah izvenbolnišnično pridobljene pljučnice in študijah zapletenih okužb kože in mehkih tkiv, študije 3. faze pa so nakazovale podobne rezultate za moksifloksacin in primerjalna zdravila. V kliničnih študijah 3. in 4. faze so bile stopnje neželenih učinkov na srce, z zdravili povezanih neželenih učinkov na srce in hudih neželenih učinkov na srce pri moksifloksacinu in primerjalnih zdravilih podobne. To se je nanašalo na stopnjo splošne pojavnosti med intravenoznim/peroralnim zdravljenjem in med začetnim intravenoznim zdravljenjem. Intravenozni moksifloksacin ni bil povezan s povečano pojavnostjo dogodkov, ki bi lahko bili nadomestki za aritmijo, povezano s QT_c. Predlagatelj je zaključil, da, v primerjavi z drugimi učinkovinami, podaljšanje QT_c pri moksifloksacinu ne pomeni povišanega tveganja za razvoj

kliničnih srčnih dogodkov, ki vključujejo aritmije. Predlagatelj je predlagal umestitev poglavja o intervalu QT_c v poglavje 4.4 in naslednjega opozorilnega okvirja na začetek poglavja 4.4:

Moksifloksacin pri nekaterih bolnikih podaljša interval QT_c na elektrokardiogramu. Stopnja podaljšanja QT se lahko zaradi nagle intravenozne infuzije poveča z naraščajočo koncentracijo v plazmi. Zato naj trajanje infuzije ne bo krajše od priporočenih 60 minut, intravenozni odmerek 400 mg enkrat dnevno pa ne sme biti presežen. Glejte poglavja 4.3, 4.4. in 4.5.

Predlagatelj je menil, da predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila zdaj vsebuje zadostna opozorila glede tveganih skupin bolnikov in glede možnih previdnostnih ukrepov, ki jih je treba upoštevati pred uporabo intravenoznega moksifloksacina. Glede poglavja 5.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila se predlagatelj strinja o odstranitvi CLSI disk difuzije in kriterijev prelomne točke najnižje inhibicijske koncentracije za aerobne bakterije, ohranil pa je priporočila Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI) za anaerobe v povzetku glavnih značilnosti zdravila, saj Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protibakterijske učinkovine (EUCAST) ni postavil nikakršnih prelomnih točk najnižje inhibicijske koncentracije in so zato standardi CLSI edina referenca, ki je na voljo za usmerjanje zdravnikov. CHMP se ni strinjal s predlagateljevimi zaključki, čeprav se je opozorilni okvir upošteval kot primeren. Besedilo, predlagano za 4.4, so skrajšali zaradi jasnosti.

Ker so številna vprašanja ostala nerazrešena, je CHMP sprejel seznam nerešenih vprašanj, na katera mora odgovoriti predlagatelj. Predlagatelj je predložil dodatne utemeljitve, ki podpirajo indikacijo izvenbolnišnično pridobljene pljučnice.

Učinkovitost pri zdravljenju izvenbolnišnično pridobljene pljučnice

Predlagatelj je menil, da je intravenozni moksifloksacin izkazal neinferiornost ali večjo učinkovitost v šestih nadzorovanih študijah, ki so vključevale več kot 1 100 bolnikov, zdravljenih z moksifloksacinom. Moksifloksacin je izkazal učinkovitost proti *S. pneumoniae* in patogenom, povezanim z netipično pljučnico, predlagatelj pa je prav tako razpravljal o podatkih, pridobljenih v pristojni mreži CAPNETZ. Na koncu je predlagatelj trdil, da se z večjo učinkovitostjo in farmakokinetiko moksifloksacina izognemo izbiri izolatov *S. pneumnoiae*, odpornih na kinolone. CHMP je izpostavil, da čeprav so bile predhodno določene meje neinferiornosti dosežene, podatki kažejo, da intravenozni moksifloksacin ni bil tako učinkovit kot najboljši razpoložljivi režimi zdravljenja. Poleg tega primerjave niso dovolj zanesljive, zbiranje podatkov pa je zaradi zelo različnih primerjalnih načinov zdravljenja in populacij zdravljenih bolnikov neprimerno. V zvezi s patogeni, povezanimi z netipično pljučnico, morajo biti podatki razloženi zelo previdno. Razširjenost odpornosti med pnevmokoki v EU zelo variira, kar se odraža v različnih smernicah zdravljenja, ki vključujejo potrebo po uporabi visokih odmerkov beta-laktamskih učinkovin, kombiniranega zdravljenja ali uporabi fluorokinolonov v nekaterih regijah. Klinični podatki, ki bi dokazali delovanje moksifloksacina proti pnevmokokom, neobčutljivim na druge fluorokinolone kot rezultat pridobljene odpornosti, ne obstajajo. Niti podatki mreže CAPNETZ niti meta-analiza ne podpirajo zaključka, da je moksifloksacin boljši od alternativ. Napovedi farmakokinetike/farmakodinamike o relativni verjetnosti izbire levofloksacina in moksifloksacina za odpornost so znanstveno mogoče, vendar ne popolnoma klinično potrjene. Preden se določi jasna povezava med uporabo katerega koli fluorokinolona in vzorcev odpornosti, vključno z vzorci mutacij, je potrebno večletno opazovanje opisanih trendov. Predlagana omejena indikacija ne izključuje uporabe moksifloksacina pri začetnem zdravljenju izvenbolnišnično pridobljene pljučnice, če je v skladu z lokalnimi/regionalnimi/nacionalnimi smernicami. CHMP se naposled strinja, da je moksifloksacin lahko indiciran za zdravljenje izvenbolnišnično pridobljene pljučnice, vendar se ne sme pozabiti, da sta bila varnost in razmerje med koristmi in tveganji glavna zadržka, ki sta sprožila napotitveni postopek, zato je treba to upoštevati pri ugotovitvi, da je moksifloksacin sprejemljivo učinkovit,

Varnost pri zdravljenju izvenbolnišnično pridobljene pljučnice

Predlagatelj je znova poudaril, da opažene spremembe QT_c ne pomenijo povišanega tveganja za razvoj kliničnih dogodkov srca. V kliničnih študijah s preko 15 000 bolniki in študijah po začetku trženja s preko 90 000 bolniki niso zabeležili nobenega primera Torsade de Pointes, pojavnost resnih

srčnih dogodkov, ki zahtevajo nujno zdravljenje, pa je bilo podobno kot pri primerjalnem zdravlilu. Predlagatelj je znova predložil podatke za zbrane študije izvenbolnišnično pridobljene pljučnice in navedel, da so bili neželeni dogodki in neželeni učinki zdravila nekoliko manj pogosti pri bolnikih, zdravljenih z moksifloksacinom. Toksikološki poskusi niso pokazali, da bi bila jetra pomemben cilj organ za moksifloksacin, specifičnih dejavnikov tveganja za hude jetrne dogodke pa niso ugotovili. CHMP je ohranil svoje predhodno mnenje, saj novi podatki niso bili predloženi. Enostavne primerjave med moksifloksacinom in zbranimi primerjalnimi zdravili so zaradi raznolikosti uporabljenih primerjalnih režimov zdravljenja zavajajoče. Zgodnje ovrednotenje učinkov moksifloksacina na QTc je pokazalo povezavo med koncentracijo v plazmi in QTc pri zdravih osebah, porast QTc pa je bil znatno višji pri zdravih starejših osebah po uporabi moksifloksacina kot pri tistih po uporabi placeba. Večja verjetnost za znatno povišanje QTc je bila pri bolnikih z intravenoznim zdravljenjem z moksifloksacinom kot pri tistih s peroralnim zdravljenjem. Predloženi podatki EKG in analiza izstopajočih vrednosti QTc dokazujejo skladen presežek tveganja pri moksifloksacinu iz študij s presežkom iz podatkov EKG. Upoštevati je treba vse neželene učinke, ki bi se lahko odražali kot aritmije, zato so se ponavljali zadržki glede hepatotoksičnosti. Na podlagi varnosti in razmerja med koristmi in tveganji CHMP še naprej meni, da morata biti obe indikaciji za uporabo intravenoznega moksifloksacina opredeljeni z enakim besedilom kot indikacija za zapletene okužbe kože in mehkih tkiv.

Predlagatelj se je maja 2009 udeležil ustnih pojasnil pred CHMP, kjer so znova preučili predlagateljevo argumentacijo in predhodno predložene podatke v obliki pisnih odgovorov. CHMP je ohranil svoje predhodno mnenje. Poleg tega se je od predlagatelja zahtevalo, naj se zaveže k spremembi povzetka glavnih značilnosti zdravila za tablete moksifloksacin, da bo v skladu z intravenozno formulacijo, in naj jasno opredeli, da se lahko tablete uporabljajo pri zapletenih okužbah kože in mehkih tkiv in izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici katere koli stopnje le, ko je intravenozno zdravljenje že pokazalo bistveno izboljšanje stanja bolnika, tako da je prehod na peroralno zdravljenje primeren. Besedilo, ki naj bi bilo vstavljeno, je potrdil CHMP, nato pa je bilo posredovano predlagatelju.

CHMP je naposled menil, da učinkovitost moksifloksacina za ti dve indikaciji ni pretirano prepričljiva. V nekaj primerih je nižji 95 % interval zaupanja za razlike v zdravljenju v posameznih študijah mejil na primere znatne številčne manjvrednosti za moksifloksacin v primerjavi s primerjalnimi zdravili. Prednost moksifloksacina pred odobrenimi fluorokinoloni za dane indikacije se ne pričakuje, razen za ciprofloksacin pri izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici (zaradi po naravi manjšega delovanja ciprofloksacina na *S. pneumoniae*). Predvsem ni kliničnih dokazov, ki bi podpirali trditev, da bi moksifloksacin lahko ostal klinično aktiven proti organizmom, ki so razvili zmanjšano občutljivost na druge fluorokinolone. Medtem ko so podatki o učinkovitosti zadostni za podporo indikacije za uporabo pri izvenbolnišnično pridobljeni pljučnici, pa nakazujejo, da moksifloksacin morda ni tako dober kot nekateri alternativni režimi zdravljenja.

PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE IN DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA UPORABO

V zaključku je CHMP menil, da mora biti uporaba intravenoznega moksifloksacina za zdravljenje izvenbolnišnično pridobljene pljučnice ali zapletenih okužb kože in mehkih tkiv opredeljena na naslednji način:

[Moksifloksacin] 400 mg raztopina za infundiranje je indicirana za zdravljenje:

- *izvenbolnišnično pridobljene pljučnice*
- *zapletenih okužb kože in mehkih tkiv*

Moksifloksacin se lahko uporablja le, ko uporaba protibakterijskih učinkovin, ki se navadno priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb, ni primerna.

Upoštevati je treba uradne smernice glede primerne uporabe protibakterijskih učinkovin.

Ugotovljeno je bilo, da je učinkovitost moksifloksacina za dani indikaciji ustrezna.

Profil varnosti peroralne uporabe moksifloksacina prav tako velja za intravenozno uporabo moksifloksacina, glede hepatotoksičnosti in neželenih učinkov zaradi učinkov moksifloksacina na prevodnost srca pa predstavlja določene zadržke. Ob intravenozni uporabi je zaradi razlik v farmakokinetiki in verjetno višje dovzetnosti bolnikov s hudo obliko izvenbolnišnično pridobljene pljučnice in zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv za razvoj določenih neželenih učinkov tveganje lahko še višje.

CHMP ob upoštevanju navedenega ni podprl predlagateljeve trditve, da razlika med peroralno in intravenozno uporabo v razmerju med koristmi in tveganji upravičuje neuvrščeno indikacijo za uporabo intravenoznega moksifloksacina pri zdravljenju izvenbolnišnično pridobljene pljučnice.

Ob upoštevanju naslednjega

- učinkovitost intravenozne (in zatem peroralne) uporabe moksifloksacina pri zdravljenju izvenbolnišnično pridobljene pljučnice in zapletenih okužb kože in mehkih tkiv je dokazana, vendar pa je profil varnosti intravenoznega moksifloksacina, ko se uporablja za zdravljenje izvenbolnišnično pridobljene pljučnice ali zapletenih okužb kože in mehkih tkiv, razlog za zadržke, zlasti glede hepatotoksičnosti in učinkov na prevodnost srca;
- razmerje med koristmi in tveganji ob uporabi moksifloksacina za zdravljenje teh okužb je ugodno le, ko uporaba protibakterijskih učinkovin, ki se navadno priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb, ni primerna.

CHMP je priporočil dopolnitev povzetka glavnih značilnosti zdravila in odobritev dovoljenj za promet z zdravilom Octegra in z njim povezanimi imeni (glejte Dodatek I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo so navedeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Opomba: Priložena verzija povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo je veljavna glede na odločbo komisije.

Po odločbi komisij pristojnih organov oblasti v zadevnih državah članicah in v sodelovanju z referenčno državo, bodo podatki o zdravilu ustrezno posodobljeni. Zato priloženi povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ne predstavljajo nujno tudi končno besedilo.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Octegra in povezana imena (Glejte Dodatek I) 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 steklenica ali 1 vreča (250 ml) vsebuje 400 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.

1 ml vsebuje 1,6 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.

Pomožne snovi: 250 ml raztopine za infundiranje vsebuje 34 mmol natrija .

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje
bistra, rumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Octegra je indicirano za zdravljenje:

- pljučnice, pridobljene v domačem okolju (CAP)
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv (cSSSI)

Moksifloksacin se lahko uporablja samo če uporaba protimikrobnih zdravil, ki se priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb, ni primerna (glejte poglavje 4.4)

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

400 mg moksifloksacina, infundirano enkrat na dan.

Začetno intravensko zdravljenje se lahko nadaljuje s peroralnim zdravljenjem, s 400 mg tabletami moksifloksacina, če je klinično indicirano.

V kliničnih študijah je večina bolnikov prešla na peroralno zdravljenje v 4 dneh (CAP) ali 6 dneh (cSSSI). Priporočeno skupno trajanje intravenskega in peroralnega zdravljenja je 7 do 14 dni za CAP in 7 do 21 dni za cSSSI.

Motnje v delovanju ledvic/jeter

Bolnikom z blago do hudo oslABLJENO ledvično funkcijo ali bolnikom na kronični dializi (hemodializi in kontinuirani ambulantni peritonealni dializi) odmerka ni treba prilagajati (za podrobnosti glejte poglavje 5.2).

Podatki, s katerimi bi podprli uporabo moksifloksacina pri bolnikih z oslABLJENO jetrno funkcijo, so pomanjkljivi (glejte poglavje 4.3).

Druge posebne skupine

Starejšim bolnikom in bolnikom z majhno telesno maso odmerka ni treba prilagajati.

Otroci in mladostniki

Uporaba moksifloksacina je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih v obdobju rasti. Varnost in učinkovitost uporabe moksifloksacina pri otrocih in mladostnikih ni dokazana (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za intravensko uporabo; **neprekinjeno infundiranje naj traja 60 minut** (glejte tudi poglavje 4.4).

Če je indicirano, se raztopino za infundiranje lahko daje s pomočjo T-cevke, skupaj s kompatibilnimi raztopinami za infundiranje (glejte poglavje 6.6)

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za moksifloksacin, druge kinolone ali katerokoli pomožno snov
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- otroci in mladostniki v obdobju rasti
- bolniki z boleznimi kit v anamnezi ali s težavami, ki so posledica zdravljenja s kinoloni

Tako v predkliničnih študijah kot tudi v študijah pri ljudeh so med zdravljenjem z moksifloksacinom opazili spremembe elektrofiziologije srca (v obliki podaljšanega intervala QT). Zaradi varnostnih razlogov je uporaba moksifloksacina kontraindicirana pri bolnikih s/z:

- prirojenim ali dokazano pridobljenim podaljšanjem intervala QT,
- motnjami elektrolitskega ravnotežja, zlasti z nezdravljeno hipokaliemijo,
- klinično pomembno bradikardijo,
- klinično pomembnim srčnim popuščanjem in zmanjšano iztisno frakcijo levega prekata,
- simptomatskimi aritmijami v anamnezi.

Moksifloksacina se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT (glejte tudi poglavje 4.5).

Zaradi omejenih kliničnih podatkov je uporaba moksifloksacina kontraindicirana tudi pri bolnikih z oslajeno jetrno funkcijo (Child Pugh C) in pri bolnikih z zvečanimi vrednostmi transaminaz (ki so več kot petkrat večje od normalnih).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Elektrokardiogram nekaterih bolnikov je pokazal, da moksifloksacin podaljša interval QTc. Interval QT se lahko podaljša z zvečanjem plazemskih koncentracij zaradi hitrega intravenskega infundiranja. Infundiranje zato ne sme trajati manj kot je priporočeno (60 minut) in intravenskega odmerka 400 mg enkrat na dan se ne sme preseči. Za podrobnosti glejte spodnja opozorila in poglavji 4.3 in 4.5.

- Zdravljenje z moksifloksacinom je treba prekiniti, če se med zdravljenjem pojavijo znaki in simptomi, ki so lahko povezani s srčno aritmijo, z ali brez EKG sprememb.
Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s kakršnokoli predispozicijo za srčne aritmije (npr. akutna miokardna ishemija) ker se lahko poveča tveganje za pojav ventrikularne aritmije (vključno torsades de pointes) in srčnega zastoja. Glejte tudi poglavje 4.3 in 4.5.
Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila za zmanjševanje vrednosti kalija. Glejte tudi poglavje 4.3.
Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila povezana z klinično pomembno bradikardijo. Glejte tudi poglavje 4.3.
Bolnice in starejši bolniki so lahko bolj občutljivi za zdravila, ki podaljšajo interval QTc kot je npr. moksifloksacin, zato je pri uporabi potrebna posebna previdnost.
- Moksifloksacin raztopina za infundiranje je samo za intravensko uporabo. Ker so v predkliničnih študijah dokazali vnetje periarterialnega tkiva, ki se je pojavilo, če so zdravilo infundirali intraarterialno, se je treba temu načinu dajanja izogibati.
- Poročali so o preobčutljivostnih in alergijskih reakcijah fluorokinolonov (tudi moksifloksacina) po prvi uporabi. Anafilaktične reakcije lahko privedejo do življenjsko ogrožujočega šoka celo

- po prvi uporabi. V teh primerih je treba z uporabo moksifloksacina prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem (npr. zdravljenje šoka).
- V povezavi z moksifloksacinom so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki lahko povzroči jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.8). Če se razvijejo znaki in simptomi fulminantne jetrne bolezni (npr. hitro nastajanje astenije, zlatenica, temen seč, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija), je treba bolnikom svetovati, da se pred nadaljevanjem zdravljenja posvetujejo z zdravnikom.
 - Pri bolnikih s sumom na moteno delovanje jeter je treba opraviti teste/preiskave o delovanju jeter.
 - Pri uporabi moksifloksacina so poročali o buloznih kožnih spremembah, npr. Stevens-Johnsonovem sindromu ali toksični epidermalni nekrolizi (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da se v primeru pojava sprememb na koži in/ali sluznici, pred nadaljevanjem zdravljenja takoj posvetujejo z zdravnikom.
 - Znano je, da kinoloni povzročajo epileptične napade. Bolniki z motnjami osrednjega živčevja jih morajo uporabljati previdno, saj lahko povzročijo epileptične napade ali znižajo prag njihovega pojava.
 - Pri uporabi antibiotikov širokega spektra, vključno z moksifloksacinom, so poročali o driski povezani z antibiotičnim zdravljenjem (AAD - antibiotic associated diarrhoea), o kolitisu povezanim z antibiotičnim zdravljenjem (AAC - antibiotic associated colitis), vključno z psevdomembranskim kolitisom in o driski, povezani s *Clostridium difficile*. Razpon resnosti obolenja je od blage driske do kolitisa, ki povzroči smrt. To je pomembno upoštevati pri bolnikih, pri katerih se huda driska pojavi med uporabo moksifloksacina ali po njej. Pri potrjeni ali domnevni AAD ali AAC, je treba zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, vključno z moksifloksacinom, prekiniti in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. Hkrati je treba zagotoviti ustrezen nadzor, da bi s tem zmanjšali prenos okužbe. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so pri bolnikih, ki imajo hudo drisko, kontraindicirana.
 - Starejši bolniki z motnjami v delovanju ledvic, ki ne morejo skrbeti za zadosten vnos tekočine, morajo uporabljati moksifloksacin previdno. Dehidracija lahko zveča tveganje za ledvično odpoved.
 - Pri bolnikih z miastenijo gravis, je treba moksifloksacin uporabljati previdno, ker se simptomi bolezni lahko poslabšajo.
 - Med zdravljenjem s kinoloni, vključno z moksifloksacinom, se lahko pojavi vnetje in ruptura kit, predvsem pri starejših bolnikih in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Takoj ko se pojavijo bolečine ali vnetje, morajo bolniki zdravljenje z moksifloksacinom prekiniti, prizadeti ud(i) pa mora(jo) mirovati.
 - Ker so bolniki, ki imajo pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ali pa je ta motnja prisotna v družinski anamnezi, med zdravljenjem s kinoloni nagnjeni k hemolitičnim reakcijam, morajo moksifloksacin uporabljati previdno.
 - Če se pojavijo motnje vida ali kakršnekoli očne spremembe, mora bolnik takoj obiskati oftalmologa.
 - Ugotovili so, da kinoloni pri bolnikih povzročajo fotosenzitivne reakcije, vendar pa so s študijami dokazali, da je pri moksifloksacinu tveganje za nastanek fotosenzitivnosti manjše. Kljub temu pa je treba bolnikom svetovati, naj se med zdravljenjem z moksifloksacinom izogibajo bodisi UV-sevanju bodisi pretirani in/ali močni sončni svetlobi.
 - Klinična učinkovitost moksifloksacina pri zdravljenju hudih okužb opeklín, fasciitisa, obsežnejših abscesov in okužb diabetične noge z osteomielitisom ni dokazana.
 - Zdravilo vsebuje 787 mg (približno 34 mmolov) natrija na odmerek, kar je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z malo natrija.
 - Zdravljenje z moksifloksacinom lahko ovira preizkus rasti kulture *Mycobacterium spp.*, tako da zavre rast mikobakterije, kar povzroča lažno negativne rezultate.
 - Moksifloksacin se ne priporoča za zdravljenje okužb z MRSA. V primeru domnevne ali potrjene okužbe z MRSA, je treba začeti z ustreznim učinkovitim protimikrobnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z zdravili

Pri sočasni uporabi moksifloksacina in drugih zdravil, ki lahko podaljšajo interval QTc, ne moremo izključiti aditivnega učinka na interval QT. Ta učinek lahko poveča tveganje za ventrikularne aritmije, vključno s torsade de pointes. Sočasna uporaba moksifloksacina je zato kontraindicirana s katerikoli od naslednjih zdravil (glejte tudi poglavje 4.3):

- antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- nevroleptiki (npr. fenotiazini, pimoqid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- triciklični antidepresivi
- nekatera protimikrobna zdravila (sparfloksacin, eritromicin IV, pentamidin, antimalariki, predvsem halofantrin)
- nekateri antihistaminiki (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- drugi (cisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

Moksifloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko zmanjšajo vrednosti kalija in zdravila, ki so povezana s klinično pomembno bradikardijo.

Po večkratnem odmerjanju moksifloksacina so se pri zdravih prostovoljcih največje koncentracije digoksina (C_{max}) zvečale za približno 30 %, površina pod krivuljo (AUC) oz. najnižje vrednosti pa se niso spremenile. Ob sočasnem jemanju z digoksinom posebna previdnost ni potrebna.

V študijah, v katerih so sodelovali prostovoljci s sladkorno boleznijo, ki so sočasno peroralno dobivali moksifloksacin in glibenklamid, so ugotovili, da se je največja koncentracija glibenklamida v plazmi zmanjšala za približno 21 %. Kombinacija glibenklamida in moksifloksacina bi teoretično lahko povzročila blago in prehodno hiperglikemijo. Vendar pa opažene farmakokinetične spremembe (ki veljajo za glibenklamid) niso povzročile sprememb farmakodinamičnih parametrov (vrednosti glukoze v krvi, inzulin). Med moksifloksacinom in glibenklamidom zato niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Spremembe internacionalnega normaliziranega razmerja (INR)

Pri bolnikih, ki so dobivali antibiotike, predvsem fluorokinolone, makrolide, tetracikline, kotrimoksazol in nekatere cefalosporine, so poročali o velikem številu primerov pri katerih se je aktivnost peroralnega antikoagulantnega zvečala. Zdi se, da so okužbe in vnetna stanja, starost in splošno stanje bolnika dejavniki tveganja. V takih okoliščinah je težko ovrednotiti, ali motnje INR (internationalno normalizirano razmerje) povzroča okužba ali zdravljenje. Previdnostni ukrep bi bil bolj pogosto spremljanje INR. Če je potrebno, je treba peroralni odmerek antikoagulantnega ustrezno prilagoditi.

Klinične študije so pokazale, da ob sočasni uporabi moksifloksacina in ranitidina, probenecida, peroralnih kontraceptivov, nadomestkov kalcija, parenteralno danega morfina, teofilina ali itrakonazola, ni interakcij.

Študije *in vitro* s humanim encimskim sistemom citokrom P 450 so potrdile te ugotovitve. Glede na te rezultate so presnovne interakcije z encimskim sistemom citokrom P 450 malo verjetne.

Interakcije s hrano

Pomembnejših interakcij moksifloksacina s hrano ni (vključno z mlečnimi izdelki).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti moksifloksacina med nosečnostjo niso preučevali. Študije na živalih so pokazale, da moksifloksacin vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za človeka ni znano. Zaradi z eksperimenti dokazanega tveganja, da moksifloksacin povzroča okvare hrustanca nosilnih sklepov nerazvitih živali in reverzibilne poškodbe sklepov, o katerih so poročali pri otrocih, ki so prejeli nekatere fluorokinolone, se moksifloksacina ne sme uporabljati pri nosečnicah (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Podatkov o uporabi moksifloksacina pri doječih ženskah ni na voljo. Predklinični podatki kažejo, da se majhne količine moksifloksacina izločajo v mleko. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh in z eksperimenti dokazanega tveganja, da moksifloksacin povzroča okvare hrustanca nosilnih sklepov nerazvitih živali, je med zdravljenjem z moksifloksacinom dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu moksifloksacina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar lahko fluorokinoloni (tudi moksifloksacin) zmanjšajo bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanja strojev zaradi vpliva na osrednji živčni sistem (npr. omotica, glejte poglavje 4.8) ali nenadne kratkotrajne nezvesti (sinkopa, glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da preden začnejo voziti ali upravljati s stroji, ocenijo svoj odziv na moksifloksacin.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so naštet neželene učinki zdravila, ki so jih opazili v kliničnih študijah z moksifloksacinom v odmerku 400 mg na dan (intravensko in peroralno zdravljenje) in so razvrščeni po pogostosti.

Vsi neželeni učinki (razen slabosti in driske) so se pojavili pri manj kot 3 % bolnikov.

organski sistem	pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	zelo redki < 1/10.000
infekcijske in parazitske bolezni	superinfekcije z odpornimi bakterijami ali glivicami (npr. kandidoza v ustih in vaginalna kandidoza)			
bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija levkopenija nevtropenija trombocitopenija trombocitemija eozinofilija v krvi podaljšan protrombinski čas/zvišane vrednosti INR		zvečane vrednosti protrombina/ znižane vrednosti INR

organski sistem	pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	zelo redki < 1/10.000
bolezni imunskega sistema		alergijska reakcija (glejte poglavje 4.4)	anafilaksa (tudi zelo redko smrtno nevaren šok, glejte poglavje 4.4) alergijski edem/angioedem (tudi edem grla, ki je lahko smrtno nevaren, glejte poglavje 4.4)	
presnovne in prehranske motnje		hiperlipidemija	hiperglikemija hiperurikemija	
psihiatrične motnje		anksioznost psihomotorična hiperaktivnost agitacija	čustvena labilnost depresija (v zelo redkih primerih potencialno samoogrožajoče vedenje) halucinacije	depersonalizacija psihotične reakcije (potencialno samoogrožajoče vedenje)
bolezni živčevja	glavobol omotica	par-in disestezija motnje okušanja (v zelo redkih primerih tudi agevzija) zmedenost in dezorientiranost motnje spanja (pretežno insomnija) tremor vrtoglavica somnia	hipoestezija motnje vohanja (tudi anozmija) nočne more motnje koordinacije (tudi motnje ravnotežja, še posebej zaradi omotice ali vrtoglavice) epileptični napadi (tudi grand mal konvulzije, glejte poglavje 4.4) motnje pozornosti motnje govora amnezija	hiperestezija
očesne bolezni		motnje vida; tudi diplopija in zamegljen vid (še posebej med reakcijami osrednjega živčevja, glejte poglavje 4.4)		
ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			zvonjenje v ušesih	

organski sistem	pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	zelo redki < 1/10.000
srčno-žilne bolezni	podaljšan interval QT pri bolnikih s hipokaliemijo (glejte poglavje 4.4)	podaljšan interval QT (glejte poglavje 4.4) palpitacije tahikardija atrijska fibrilacija angina pectoris vazodilatacija	ventrikularna tahiaritmija sinkopa (nenadna kratkotrajna nezavest) hipertenzija hipotenzija	nespecifične aritmije torsade de pointes (glejte poglavje 4.4) srčni zastoj (glejte poglavje 4.4)
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja (tudi astma)		
bolezni prebavil	slabost bruhanje bolečine v prebavilih in trebuhu driska	neješčnost zaprtje dispepsija flatulenca gastritis zvečane vrednosti amilaze	disfagija stomatitis kolitis, povezan z antibiotičnim zdravljenjem (tudi psevdomembranski kolitis, v zelo redkih primerih povezan s smrtno nevarnimi zapleti, glejte poglavje 4.4)	
bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvečane vrednosti transaminaz	jetrna okvara (tudi zvečane vrednosti LDH) zvečane vrednosti bilirubina zvečane vrednosti gamaglutamiltransfaze zvečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zlatenica hepatitis (predvsem holestazni)	fulminantni hepatitis, ki lahko povzroči življenjsko ogrožajočo jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.4)
bolezni kože in podkožja		srbenje izpuščaji koprivnica suha koža		bulozne kožne spremembe, npr. Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza, ki je lahko smrtno nevarna (glejte poglavje 4.4)

organski sistem	pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	zelo redki < 1/10.000
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija mialgija	tendinitis (glejte poglavje 4.4) mišični krči trzanje mišic	ruptura kite (glejte poglavje 4.4) artritis mišična rigidnost poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)
bolezni sečil		dehidracija	motnje v delovanju ledvic (tudi zvečane vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina) ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)	
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja in infundiranja	slabo počutje (predvsem astenija ali utrujenost) boleča stanja (tudi bolečine v hrbtu, prsnem košu, medenici in udih) znojenje (trombo-) flebitis na mestu infundiranja	edemi	

V nadaljevanju so naštet neželene učinki, ki so se v podskupini i.v. zdravljenih bolnikov (ki so imeli sekvenčno zdravljenje ali pa ne), pojavili pogosteje:

pogosti: zvečane vrednosti gamaglutamiltransferaze

občasni: ventrikularne tahiaritmije, hipotenzija, edem, kolitis povezan z antibiotičnim zdravljenjem (tudi psevdomembranski kolitis, v zelo redkih primerih povezan s smrtno nevarnimi zapleti, glejte poglavje 4.4), epileptični napadi (tudi grand mal konvulzije, glejte poglavje 4.4), halucinacije, motnje v delovanju ledvic (tudi zvečane vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina), ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)

Med zdravljenjem z drugimi fluorokinoloni so poročali o zelo redkih primerih naslednjih neželenih učinkov, ki bi se prav tako lahko pojavili tudi med zdravljenjem z moksifloksacinom: prehodna izguba vida, hipernatriemija, hiperkalcemija, hemoliza, rabdomioliza, fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebnih protiukrepov pri nenamerno prevelikem odmerjanju ni. Začeti je treba s splošnim simptomatskim zdravljenjem. Sočasno jemanje aktivnega oglja in peroralnega ali intravenskega odmerka moksifloksacina (400 mg) zmanjša sistemsko uporabnost zdravila za več kot 80 % oz. 20 %. Lahko je koristno, če se med absorpcijo zdravila dovolj zgodaj uporabi aktivno oglje, saj se v primerih, ko bolnik prekomerni odmerek zaužije peroralno, preprečimo prekomerno povečanje sistemske izpostavljenosti moksifloksacinu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kinolonske protimikrobne učinkovine, fluorokinoloni, oznaka ATC: J01MA14

Način delovanja

Moksifloksacin zavira bakterijska tipa topoizomeraza II (girazo DNK in topoizomeraza IV), ki sta potrebni pri podvajanju, prepisovanju in obnavljanju bakterijske DNK.

FK/FD (farmakokinetika/farmakodinamika)

Baktericidnost fluorokinolonov je odvisna od njihovih koncentracij. Farmakodinamične študije s fluorokinoloni na okuženih živalih in preskušanja pri ljudeh so pokazala, da je razmerje AUC₂₄/MIK primarni pokazatelj učinkovitosti.

Mehanizem odpornosti

Odpornost na fluorokinolone se lahko pojavi zaradi mutacij v girazi DNK in topoizomerazi IV. Drugi mehanizmi so lahko prekomerno izraženi mehanizmi prehoda, neprepustnost in zaščita giraze DNK s pomočjo proteinov. Med moksifloksacinom in drugimi fluorokinoloni se lahko pričakuje navzkrižno odpornost. Mehanizmi odpornosti, ki so značilni za protimikrobna zdravila iz drugih skupin, ne vplivajo na protimikrobno aktivnost moksifloksacina.

Mejne vrednosti

Klinične mejne vrednosti MIK za moksifloksacin (EUCAST) (31. 01. 2006):

organizem	občutljiva	odporna
<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> skupine A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> in <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
mejne vrednosti za nespecifične vrste*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Mejne vrednosti za nespecifične vrste so določili zlasti na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov in so neodvisne od MIK za specifične vrste. Uporabljajo se samo za vrste, pri katerih mejne vrednosti niso bile določene in se ne uporabljajo za vrste, pri katerih še niso določili merila (po Gramu negativni anaerobni mikroorganizmi).		

Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Predvsem pri zdravljenju hudih okužb so zaželeni lokalni podatki o odpornosti. Kjer je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb dvomljiva, se je nujno potrebno posvetovati s strokovnjakom.

splošno občutljive vrste
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B) <i>Streptococcus</i> skupine <i>milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> in <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (skupina A)
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko vprašljiva
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> <i>bacteroides fragilis</i>
odporni organizmi
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Učinek so zadovoljivo dokazali v kliničnih študijah. ⁺ Pri protit metilicinu odpornem <i>S. aureus</i> obstaja verjetnost, da je odporen tudi protit fluorokinolonom. Pri protit metilicinu odpornem <i>S. aureus</i> so poročali o > 50 % stopnji odpornosti protit moksifloksacinu. [#] ESBL-pozitivni sevi so navadno tudi odporni protit fluorokinolonom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Po enkratni enurni infuziji 400 mg so največje koncentracije v plazmi (približno 4,1 mg/l) opazili na koncu infundiranja, kar je v povprečju predstavljalo približno 26 % zvečanje glede na koncentracije, ki so jih opazili po peroralni uporabi (3,1 mg/l). Vrednost AUC (približno 39 mg·h/l), dosežena po intravenski uporabi, je le malce višja od koncentracije, ki so jo opazili po peroralni uporabi (35 mg·h/l), kar je v skladu z absolutno biološko uporabnostjo, ki je približno 91 %.

Pri intravenski uporabi moksifloksacina bolnikom odmerkov ni treba prilagajati glede na starost ali spol.

Farmakokinetika je linearna po peroralnem zaužitju enkratnega odmerka v razponu 50 do 1200 mg, enkratnem intravenskem odmerku do največ 600 mg, in med desetdnevni jemanjem do 600 mg enkrat na dan.

Porazdelitev

Moksifloksacin se po ekstravaskularnem prostoru hitro razporedi. Razporeditveni volumen v dinamičnem ravnovesju (V_{ss}) je približno 2 l/kg. V poskusih *in vitro* in *ex vivo* so dokazali, da se ne glede na koncentracijo zdravila na plazemske beljakovine veže približno 40 – 42 % učinkovine. Moksifloksacin se v glavnem veže na serumske albumine.

Največja koncentracija 5,4 mg/kg oziroma 20,7 mg/l (geometrijska sredina) sta doseženi v sluznici bronhijev oziroma v epitelijski tekočini, 2,2 uri po peroralnem odmerku. Ustrezno največja koncentracija v alveolarnih makrofagih je 56,7 mg/kg. V tekočini kožnih mehurjev je bila 10 ur po intravenski aplikaciji koncentracija 1,75 mg/l. V intersticijski tekočini je koncentracija nevezane učinkovine glede na časovni profil podoben kot v plazmi. Največja koncentracija nevezane učinkovine 1,0 mg/l (geometrijska sredina) je bila dosežena približno 1,8 ure po intravenski uporabi.

Presnova

Moksifloksacin se biotransformira v II. fazi, izloča pa se s sečem (približno 40 %) in žolčem/blatom (približno 60 %), in sicer kot nespremenjeno zdravilo, pa tudi v obliki žveplove spojine (M1) in glukuronida (M2). M1 in M2 sta edina pomembna presnovka pri ljudeh, oba pa sta mikrobiološko neaktivna.

V kliničnih študijah I. faze in v študijah *in vitro* niso opazili presnovnih farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili, ki se biotransformirajo v I. fazi z encimskim sistemom citokrom P 450. Znakov oksidacijske presnove ni.

Izločanje

Povprečna končna razpolovna doba izločanja moksifloksacina iz plazme je približno 12 ur. Dejanski povprečni skupni očistek iz telesa po odmerku 400 mg je 179 do 246 ml/min. Po intravenskemu infundiranju 400 mg se je s sečem izločilo približno 22 % nespremenjene učinkovine, z blatom pa približno 26 %. Po intravenski uporabi se je izločilo približno 98 % učinkovine (nespremenjena učinkovina in presnovki). Ledvični očistek je približno 24 do 53 ml/min, kar kaže na delno tubulno reabsorpcijo zdravila v ledvicah. Sočasna uporaba moksifloksacina in ranitidina ali probenecida ne vpliva na ledvični očistek prvotne učinkovine.

Farmakokinetika moksifloksacina se pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic (tudi z očistkom kreatinina > 20 ml/min/1,73 m²) pomembno ne razlikuje. Z oslavitvijo ledvične funkcije se koncentracije presnovka M2 (glukoronid) zvečajo do 2,5-krat (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Na podlagi do sedaj opravljenih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter (Child-Pugh A, B), ni mogoče dokazati, ali obstajajo kakršnekoli razlike v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Oslabljeno jetrno funkcijo so povezovali z izpostavljenostjo večjim plazemskim koncentracijam M1, medtem ko je bila izpostavljenost nespremenjenemu zdravilu primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih prostovoljcih. Izkušnje o klinični uporabi moksifloksacina pri bolnikih z oslabiljeno jetrno funkcijo so pomanjkljive.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V običajnih študijah s ponovljenimi odmerki je moksifloksacin pokazal hematološko toksičnost in hepatotoksičnost pri glodalcih in ne-glodalcih. Pri opicah so opazili toksične učinke na osrednje živčevje. Te učinke so opazili šele po zdravljenju z velikimi odmerki moksifloksacina ali po podaljšanem zdravljenju.

Pri psih, ki so dobivali velike peroralne odmerke (≥ 60 mg/kg), zaradi česar so bile plazemske koncentracije ≥ 20 mg/l, se je spremenil elektroretinogram, v posameznih primerih pa se je pojavila atrofija mrežnice.

Ugotovitve, ki nakazujejo sistemsko toksičnost po intravenski uporabi, so bile najbolj izrazite, ko so moksifloksacin dali kot velik enkratni odmerek (45 mg/kg), niso pa jih opazili, če so moksifloksacin (40 mg/kg) počasi infundirali (infundiranje je trajalo 50 minut).

Po intraarterijski injekciji so opazili vnetne spremembe na periarterialnem mehkem tkivu, zato se je treba intraarterialni uporabi moksifloksacina izogibati.

V študijah *in vitro* so na bakterijah in v celicah sesalcev ugotovili, da moksifloksacin deluje genotoksično. V *in vivo* testih genotoksičnosti kljub uporabi zelo velikih odmerkov moksifloksacina niso ugotovili. V iniciacijsko promocijski študiji na podganah niso ugotovili karcinogenega delovanja moksifloksacina.

In vitro je moksifloksacin pokazal vpliv na elektrofiziologijo srca, kar lahko povzroči podaljšanje intervala QT, čeprav pri velikih koncentracijah.

Če so psom moksifloksacin dajali intravensko (30 mg/kg, z infundiranjem, ki je trajalo 15, 30 ali 60 minut), je bila stopnja podaljšanja intervala QT očitno odvisna od hitrosti infundiranja, t.j. čim krajši je bil čas infundiranja, bolj izrazito je bilo podaljšanje intervala QT. Če so odmerek 30 mg/kg infundirali v 60 minutah, niso opazili podaljšanja intervala QT.

S študijami o vplivu moksifloksacina na sposobnost razmnoževanja pri podganah, kuncih in opicah so ugotovili, da moksifloksacin prehaja skozi posteljico. Študije na podganah (*p.o.* in *i.v.*) in opicah (*p.o.*) niso pokazale teratogenih učinkov ali vpliva na sposobnost razmnoževanja po uporabi moksifloksacina. Opazili so, da se je pri fetusih kuncev nekoliko povečala pojavnost malformacij vretenc in reber, vendar le pri odmerku 20 mg/kg *i.v.*, ki je bil povezan z resno maternalno toksičnostjo. Če je bila terapevtska plazemska koncentracija enaka kot pri človeku, se je pri opicah in kuncih povečala pogostost splavov.

Znano je, da kinoloni povzročajo poškodbe sklepnega hrustanca v nosilnih sklepih nerazvitih živalskih mladičev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.2 Inkompatibilnosti

Naslednje raztopine so inkompatibilne z raztopino moksifloksacina za infundiranje:

10 % in 20 % raztopina natrijevega klorida

4,2 % in 8,4 % raztopina natrijevega karbonata

6.3 Rok uporabnosti

poliolefinska vreča: 3 leta

steklenica: 5 let

Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju in/ali redčenju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Poliiolefinske vreče s polipropilensko zaporko zapečateni v ovitku iz aluminijaste folije. Vreče po 250 ml so na voljo v škatlah, ki vsebujejo 5 ali 12 vreč.

Brezbarvne steklenice (steklo tipa 2) s klorobutilnim gumijastim zamaškom, ki služi kot zapiralo. Steklenice po 250 ml so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 ali 5 steklenic.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Raztopina moksifloksacina za infundiranje je kompatibilna z naslednjimi raztopinami: vodo za injekcije, 0,9 % raztopino natrijevega klorida, 1 molarno raztopino natrijevega klorida, 5 %/10 %/40 % raztopino glukoze, 20 % raztopino ksilitola, Ringerjevo raztopino, sestavljeno raztopino natrijevega laktata (Hartmannova raztopina, raztopina Ringerjevega laktata).

Raztopine moksifloksacina za infundiranje ne smete sočasno infundirati z drugimi zdravili.

Ne uporabljajte zdravila, če opazite vidne delce, ali če je raztopina motna.

Če zdravilo hranite pri nizkih temperaturah lahko pride do obarjanja, oborina pa se pri sobni temperaturi ponovno raztopi. Zato priporočamo, da raztopine za infundiranje ne hranite v hladilniku.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA Z ENIM PAKIRANJEM IN NALEPKA - STEKLENICA****1. IME ZDRAVILA**

Octegra in povezana imena (Glejte Dodatek I) 400 mg/250 m raztopina za infundiranje
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
moksifloksacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 steklenica (250 ml) vsebuje 400 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.
1 ml vsebuje 1,6 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in vodo za injekcije.
Vsebnost natrija: 34 mmol/250 ml

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 steklenica z 250 ml raztopine za infundiranje
Sestavni del več pakiranj

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo
Neprekinjeno infundiranje naj traja 60 minut.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju in/ali redčenju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z VEČ PAKIRANJI - STEKLENICA****1. IME ZDRAVILA**

Octegra in povezana imena (Glejte Dodatek I) 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
moksifloksacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 steklenica (250 ml) vsebuje 400 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.
1 ml vsebuje 1,6 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in vodo za injekcije.
Vsebnost natrija: 34 mmol/250 ml

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 steklenic z 250 ml raztopine za infundiranje
Več pakiranj

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo
Neprekinjeno infundiranje naj traja 60 minut.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju in/ali redčenju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OMOT IN VREČA****1. IME ZDRAVILA**

Octegra in povezana imena (Glejte Dodatek I) 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
moksifloksacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 vreča (250 ml) vsebuje 400 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.
1 ml vsebuje 1,6 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in vodo za injekcije.
Vsebnost natrija: 34 mmol/250 ml

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 vreča z 250 ml raztopine za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo
Neprekinjeno infundiranje naj traja 60 minut.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju in/ali redčenju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA OMOT - VREČA****1. IME ZDRAVILA**

Octegra in povezana imena (Glejte Dodatek I) 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
moksifloksacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 vreča (250 ml) vsebuje 400 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.
1 ml vsebuje 1,6 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in vodo za injekcije.
Vsebnost natrija: 34 mmol/250 ml

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 vreč z 250 ml raztopine za infundiranje
12 vreč z 250 ml raztopine za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo
Neprekinjeno infundiranje naj traja 60 minut.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju in/ali redčenju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

NAVODILO ZA UPORABO

Octegra in povezana imena (Glejte Dodatek I) 400 mg/250 ml raztopina za infundiranje

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Zdravilna učinkovina: moksifloksacin

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Octegra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Octegra
3. Kako uporabljati zdravilo Octegra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Octegra
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO OCTEGRA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Octegra je antibiotik, ki sodi v skupino kinolonov. Octegra vsebuje zdravilno učinkovino moksifloksacin, ki spada v skupino antibiotikov, imenovano fluorokinoloni. Zdravilo Octegra uničuje bakterije, ki povzročajo okužbe in so občutljive za moksifloksacin.

Zdravilo Octegra se pri odraslih uporablja za zdravljenje naslednjih bakterijskih okužb:

- pljučnice (pnevmonije), pridobljene izven bolnišnice,
- okužbe kože in mehkih tkiv.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO OCTEGRA

Posvetujte se z zdravnikom, če ste negotovi, ali spadate v katero od skupin, ki so opisane v nadaljevanju.

Ne uporabljajte zdravila Octegra

- če ste alergični (preobčutljivi) na zdravilno učinkovino moksifloksacin, druge kinolone ali katerikoli sestavino (glejte poglavje 6. *Dodatne informacije*) zdravila Octegra,
- če ste noseči ali dojite,
- če ste otrok ali mladostnik v obdobju rasti,
- če se je po zdravljenju s kinolonskimi antibiotiki pri vas že pojavil tendinitis ali poškodba kite (glejte poglavje *Bodite posebno pozorni...* in 4. *Možni neželeni učinki*),
- če imate prirojene motnje ali kakršnekoli druge spremembe v elektrokardiogramu (EKG, zapis električnih potencialov srca),
- če se je pri vas porušilo ravnovesje soli v krvi, še posebej, če imate nezdravljeno nizko koncentracijo kalija v krvi (hipokaliemijo),
- če imate zelo počasen srčni utrip (bradikardija),
- če imate oslabele srce (srčno popuščanje),
- če ste že imeli motnje srčnega ritma (aritmije),

- če jemljete druga zdravila, ki povzročajo določene spremembe v EKG-ju (glejte poglavje *Uporaba drugih zdravil*)
Octegra lahko povzroči določene spremembe v EKG-ju (npr. podaljšanje intervala QT – t.j. upočasnjeno prevajanje električnih signalov).
- če imate hudo jetrno bolezen ali zvečane vrednosti jetrnih encimov (transaminaz), ki za več kot petkrat presegajo zgornje normalne meje.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Octegra

Pred prvo uporabo zdravila Octegra

- Zdravilo Octegra lahko začasno vpliva na vaš EKG srca, ki lahko v zelo redko privede do življenjsko ogrožujoče motnje srčnega ritma. Če ste ženskega spola ali starejša oseba, ste lahko bolj občutljivi na EKG spremembe. Če je oskrba vašega srca s krvjo motena, se posvetujte s svojim zdravnikom preden vzamete zdravilo Octegra, ker to lahko poveča tveganje za pojav motenj srčnega ritma.
- Če jemljete druga zdravila, ki zmanjšajo vrednost kalija v krvi, se posvetujte s svojim zdravnikom preden vzamete zdravilo Octegra, ker to lahko poveča tveganje za pojav motenj srčnega ritma.
- Če imate med zdravljenjem palpitacije ali nepravilen srčni utrip, prenehajte z jemanjem zdravila Octegra in o tem takoj obvestite svojega zdravnika.
- Če imate epilepsijo ali stanja, ki povzročajo krče, o tem pred začetkom jemanja zdravila Octegra obvestite svojega zdravnika.
- Če imate miastenijo gravis, lahko jemanje zdravila Octegra poslabša znake vaše bolezni. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če mislite, da se je bolezen poslabšala.
- Če imate vi ali katerikoli član vaše družine pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (redko prirojeno bolezen), o tem obvestite svojega zdravnika, ki vam bo svetoval ali je zdravilo Octegra primerno zdravilo za vas.

Med uporabo zdravila Octegra

- Tveganje za srčne nepravilnosti se lahko poveča z odmerkom in hitrostjo infuzije v vašo veno.
- Zdravilo se daje samo intravensko (v veno) in ne v arterijo.
- Obstaja majhna verjetnost, da se že po prvi uporabi pojavi huda, nenadna alergijska reakcija (anafilaktična reakcija/šok) z znaki kot so tesnoba v prsnem košu, vrtoglavica, omedlevica ali omotica ob vstajanju. Če se to pojavi, je treba takoj prenehati uporabljati raztopino za infundiranje Octegra.
- Zdravilo Octegra lahko povzroči nenadno in hudo vnetje jeter, kar lahko povzroči življenjsko ogrožajočo jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4. *Možni neželeni učinki*). Če se nenadoma slabo počutite ali opazite porumenele beločnice, temen urin, srbenje kože, nagnjenost h krvavitvam ali ste nezbrani in dremavi, prosimo, da se pred nadaljevanjem zdravljenja posvetujete z zdravnikom.
- Če se pojavijo spremembe na koži ali mehurčki in/ali luščenje kože in/ali spremembe na sluznici (glejte poglavje 4. *Možni neželeni učinki*), se pred nadaljevanjem zdravljenja takoj posvetujte z zdravnikom.
- Med ali po jemanju antibiotikov (tudi zdravila Octegra) se lahko pojavi driska. Če se pojavi huda in trdovratna driska ali če v blatu opazite kri ali sluz, se posvetujte s svojim zdravnikom, ker je treba takoj prenehati uporabljati zdravilo Octegra. V tem primeru ne jemljite zdravil, ki prekinajo ali zavirajo gibanje črevesja.
- Če ste starejši in imate težave z ledvicami, poskrbite za zadosten vnos tekočine, kajti dehidracija lahko poveča tveganje za ledvično odpoved.
- Zdravilo Octegra lahko včasih povzroči bolečino in vnetje kit, predvsem pri starejših ali ob sočasnem zdravljenju s kortikosteroidi. Takoj ko se pojavijo bolečine ali vnetje, je treba prenehati uporabljati zdravilo Octegra, prizadeti ud pa mora mirovati. Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če se pri vas med uporabo zdravila Octegra pojavijo kakršnekoli motnje vida ali očne spremembe, se takoj posvetujte z oftalmologom.

- Kinolonski antibiotiki lahko povzročijo večjo občutljivost vaše kože na sončno ali UV svetlobo. Med uporabo zdravila Octegra se morate izogibati daljšemu izpostavljanju sončni svetlobi ali močni sončni svetlobi in ne smete uporabljati solarija ali drugih UV svetilk.
- Izkušnje z uporabo zdravila Octegra (sekvenčno intravensko/peroralno) pri zdravljenju pljučnice (pnevmonije), pridobljene izven bolnišnice, so omejene.
- Učinkovitost zdravila Octegra pri zdravljenju opeklin, okužb globokih tkiv, obsežnejših gnojnih razjed (abscesov) in okužb diabetične noge z osteomielitisom (okužba kostnega mozga) ni dokazana.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Pri jemanju zdravila Octegra bodite pozorni:

- Če med zdravljenjem z zdravilom Octegra jemljete druga zdravila, ki vplivajo na srce, obstaja povečano tveganje za spremembe srčnega ritma. Med zdravljenjem z zdravilom Octegra ne jemljite sočasno naslednja zdravila: zdravila, ki spadajo v skupino antiaritmikov (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), nevroleptike (npr. fenotiazini, pimizid, sertindol, haloperidol, sultoprid), triciklične antidepresive, nekatera protimikrobna zdravila (npr. sparfloksacin, intravenska oblika eritromicina, pentamidin, antimalariki, predvsem halofantrin), nekatere antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin) in druga zdravila (npr. cisaprid, intravenska oblika vinkamina, bepridil, difemanil).
- Posebna pozornost je potrebna, če jemljete druga zdravila, ki lahko zmanjšajo vrednosti kalija ali upočasnijo srčni utrip, ker to lahko poveča tveganje za pojav hudih motenj srčnega ritma med jemanjem zdravila Octegra.
- Če jemljete peroralne antikoagulate (npr. varfarin), so potrebne laboratorijske kontrole strjevanja krvi pri vašem zdravniku.

Uporaba zdravila Octegra skupaj s hrano in pijačo

Hrana (vključno z mlečnimi izdelki) ne vpliva na učinke zdravila Octegra.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila Octegra.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Octegra lahko povzroči vrtoglavico, omotico ali kratkotrajno omedlevico. V tem stanju ne vozite ali upravljajte strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Octegra

To zdravilo vsebuje 787 mg (približno 34 mmolov) natrija na odmerek. Če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO OCTEGRA

Zdravilo Octegra vam bo vedno dal zdravnik ali zdravstveno osebje.

Običajen odmerek za odrasle je ena steklenica **vreča** enkrat na dan.

Zdravilo Octegra je za intravensko uporabo. Vaš zdravnik mora zagotoviti, da bo infundiranje trajalo neprekinjeno 60 minut.

Starejšim bolnikom, bolnikom z majhno telesno maso in bolnikom z ledvičnimi težavami odmerka ni treba prilagajati.

Vaš zdravnik se bo odločil koliko časa bo trajalo zdravljenje z zdravilom Octegra. V nekaterih primerih lahko zdravnik začne zdraviti z raztopino za infundiranje Octegra in nadaljuje zdravljenje s tabletami Octegra.

Trajanje zdravljenja je odvisno od vrste okužbe in vašega odziva na zdravljenje; sicer se priporoča naslednje trajanje zdravljenja:

- pljučnica (pnevmonija), pridobljena izven bolnišnice: 7 – 14 dni

Večina bolnikov s pljučnico je prešla na peroralno zdravljenje s tabletami Octegra v 4 dneh.

- okužbe kože in mehkih tkiv 7 – 21 dni

Pri bolnikih z zapletenimi okužbami kože in mehkih tkiv je intravensko zdravljenje trajalo povprečno 6 dni, celotno zdravljenje (intravensko, ki mu je sledilo zdravljenje s tabletami) pa povprečno 13 dni.

Pomembno je, da se zdravljenje v celoti zaključi, tudi če se po nekaj dneh počutite bolje. Če prenehate prejemati zdravilo prekmalu, okužba morda ne bo v celoti pozdravljena. Okužba se lahko ponovi ali se stanje poslabša in pri vas se lahko razvije odpornost bakterij na antibiotike.

Priporočenega odmerka in trajanja zdravljenja se ne sme preseči (glejte poglavje 2. *Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Octegra.... Bodite posebno pozorni...*).

Če ste dobili večji odmerek zdravila Octegra, kot bi smeli

Če menite, da ste dobili preveč zdravila Octegra, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če niste dobili odmerka zdravila Octegra

Če menite, da niste dobili odmerka zdravila Octegra, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Octegra

Če se zdravljenje s tem zdravilom preneha prekmalu, okužba morda ne bo v celoti pozdravljena.

Posvetujte se s svojim zdravnikom, če želite prenehati uporabljati raztopino za infundiranje Octegra ali tablete Octegra pred zaključkom zdravljenja, posebno s poznejšim jemanjem tablet.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Octegra neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V nadaljevanju so naštetí neželeni učinki, ki so jih opazili med zdravljenjem z zdravilom Octegra. Pogostnost spodaj navedenih možnih neželenih učinkov je navedena kot sledi:

Zelo pogosti:	pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov
Pogosti:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov
Občasni:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov
Redki:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov
Zelo redki:	pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 100.000 bolnikov
Neznana pogostnost:	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Okužbe

Pogosti: okužbe z odpornimi bakterijami ali glivicami (okužbe v ustih in nožnici s Candido)

Kri in limfatični sistem

- Občasni: zmanjšano število eritrocitov, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število posebnih vrst levkocitov (nevtrofilcev), zmanjšano ali zvečano število posebnih vrst krvnih celic, ki so potrebne pri strjevanju krvi, zvečano število posebnih vrst levkocitov (eozinofilcev), krajši čas strjevanja krvi
- Zelo redki: podaljšan čas strjevanja krvi

Alergijske reakcije

- Občasni: alergijska reakcija
- Redki: huda, nenadna splošna alergijska reakcija, tudi zelo redko smrtno nevaren šok (npr. težave pri dihanju, zmanjšanje krvnega tlaka, hiter utrip), otekline (tudi potencialno smrtno nevarna oteklina v dihalnih poteh)

Spremembe laboratorijskih vrednosti

- Občasni: zvečane vrednosti lipidov (maščob) v krvi
- Redki: zvečane vrednosti krvnega sladkorja, zvečane vrednosti sečne kisline v krvi

Psihiatrične motnje

- Občasni: zaskrbljenost, vznemirjenost/agitacija
- Redki: čustvena labilnost, depresija (v zelo redkih primerih samoogrožajoče vedenje), halucinacije
- Zelo redki: motnja samozavedanja (nezavedanje samega sebe), duševna zmedenost (potencialno samoogrožajoče vedenje)

Živčni sistem

- Pogosti: glavobol, omotica
- Občasni: občutek zbadanja (kot npr. z iglicami) in/ali odrevenelost, spremembe okusa (v zelo redkih primerih izguba okusa), zmedenost in dezorientiranost, motnje spanja (pretežno nespečnost), tresenje, vrtoglavica, zaspanost
- Redki: moteni občutki na koži, spremembe voha (tudi izguba voha), nočne more, motnje ravnotežja in slaba koordinacija (zaradi omotice), krči, motnje pozornosti, motnje govora, delna ali popolna izguba spomina
- Zelo redki: povečana občutljivost kože

Oči

- Občasni: motnje vida (tudi dvojni in zamegljen vid)

Uho

- Redki: zvonjenje v ušesih

Srčno-žilni sistem

- Pogosti: izrazite spremembe v električni aktivnosti srca (EKG) pri bolnikih, ki imajo zmanjšano koncentracijo kalija v krvi
- Občasni: izrazite spremembe v električni aktivnosti srca (EKG), palpitacije, nereden in hiter srčni utrip, hude nepravilnosti srčnega ritma, angina pectoris, rdečica obraza
- Redki: nenormalen hiter srčni ritem, omedlevica, zvišan krvni tlak, zmanjšan krvni tlak
- Zelo redki: neznailne motnje srčnega ritma, nereden srčni utrip (Torsade de Pointes), srčni zastoj (glejte poglavje 2. *Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Octegra...*)

Dihalni sistem

- Občasni: težave pri dihanju (tudi astma)

Prebavni sistem

- Pogosti: slabost, bruhanje, bolečina v želodcu in trebuhu, driska
Občasni: izguba teka, napenjanje in zaprtost, želodčne težave (slaba prebava/zgaga), vnetje želodca, zvečane vrednosti posebnih prebavnih encimov v krvi (amilaze)
Redki: težave pri požiranju, vnetje v ustih, huda driska, ki vsebuje kri in/ali sluz (kolitis, povezan z antibiotičnim zdravljenjem, tudi psevdomembranski kolitis), ki se v zelo redkih primerih lahko razvije v smrtno nevarne zaplete

Jetra

- Pogosti: zvečane vrednosti posebnih jetrnih encimov v krvi (transaminaze)
Občasni: jetrna okvara (tudi zvečane vrednosti posebnih jetrnih encimov v krvi (LDH)), zvečane vrednosti bilirubina v krvi, zvečane vrednosti posebnih jetrnih encimov v krvi (gamaglutamiltransferaze in/ali alkalne fosfataze)
Redki: zlatenica (porumenitev beločnic ali kože), vnetje jeter
Zelo redki: fulminantno vnetje jeter, ki lahko povzroči življenjsko ogrožajočo jetrno odpoved (vključno s smrtnimi primeri)

Koža

- Občasni: srbenje, izpuščaji, koprivnica, suha koža
Zelo redki: spremembe na koži in sluznici (boleči mehurčki v ustih/nosu ali na penisu/v nožnici), ki so lahko smrtno nevarne (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)

Mišični in vezivni sistem

- Občasni: bolečine v sklepih, bolečine v mišicah
Redki: bolečina in oteklina kit (vnetje kit; tendinitis), mišični krči, trzanje mišic
Zelo redki: pretrganje kite, vnetje v sklepih, mišična rigidnost, poslabšanje znakov miastenije gravis

Ledvice

- Občasni: dehidracija
Redki: motnje v delovanju ledvic (tudi zvečane vrednosti posebnih ledvičnih laboratorijskih testov; sečnine in kreatinina), ledvična odpoved

Splošni učinki

- Občasni: slabo počutje (predvsem slabotnost ali utrujenost), boleča stanja (bolečine v hrbtu, prsnem košu, medenici in udih), znojenje
Redki: otekline rok, stopal, gležnjev, ustnic, ust in grla

Mesto infundiranja

- Pogosti: bolečina ali vnetje na mestu injiciranja
Občasni: vnetje ven

V nadaljevanju so naštetih znaki, ki so se pri bolnikih, ki so se zdravili intravensko, pojavili pogosteje:

- Pogosti: zvečane vrednosti posebnih jetrnih encimov v krvi (gamaglutamiltransferaze)
Občasni: nenormalen hiter srčni ritem, znižan krvni tlak, otekline (rok, stopal, gležnjev, ustnic, ust in grla), huda driska, ki vsebuje kri in/ali sluz (kolitis, povezan z antibiotičnim zdravljenjem), ki se v zelo redkih primerih lahko razvije v smrtno nevarne zaplete, krči, halucinacije, motnje v delovanju ledvic (tudi zvečane vrednosti posebnih ledvičnih laboratorijskih testov; sečnine in kreatinina), ledvična odpoved

V zelo redkih primerih so po zdravljenju z drugimi kinolonskimi antibiotiki poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki se lahko prav tako pojavijo tudi med zdravljenjem z zdravilom Octegra: prehodna izguba vida, zvečane vrednosti natrija v krvi, zvečane vrednosti kalcija v krvi, povečan razpad eritrocitov, mišične spremembe s poškodbo mišičnih celic, povečana občutljivost kože za sončno ali UV svetlobo.

Če se je pri vas pojavil neželeni učinek, posebno če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, o tem takoj obvestite svojega zdravnika ali farmacevta in se pred uporabo naslednjega odmerka z njim posvetujte.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA OCTEGRA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravilo Octegra ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na steklenici **vreči** in škatli.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju in/ali redčenju.

Zdravilo je za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Če zdravilo hranite pri nizkih temperaturah, lahko pride do obarjanja, oborina pa se pri sobni temperaturi ponovno raztopi.

Ne uporabljajte zdravila, če opazite vidne delce, ali če je raztopina motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Octegra

- Zdravilna učinkovina je moksifloksacin. Vsaka steklenica **vreča** vsebuje 400 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida. 1 ml vsebuje 1,6 mg moksifloksacina v obliki moksifloksacinijevega klorida.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Octegra in vsebina pakiranja

Zdravilo Octegra je bistra, rumena raztopina za infundiranje.

Zdravilo Octegra je pakirano v škatle, ki vsebujejo 250 ml steklenice s klorobutilnim gumijastim zamaškom. Pakiranje po 1 in 5 steklenic.

Zdravilo Avelox je pakirano v škatle, ki vsebujejo 250 ml poliolefinske vreče s polipropilensko zaporko in omot iz aluminija. Pakiranje po 5 in 12 vreč.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Avstrija:	Octegra
Belgija:	Proflox
Francija:	Octegra
Nemčija:	Octegra
Grčija:	Octegra
Luksemburg:	Proflox
Nizozemska:	Octegra
Portugalska:	Proflox

Navodilo je bilo odobreno

[Izpolni država članica]

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Octegra lahko dajete s pomočjo T-cevke skupaj z naslednjimi raztopinami: voda za injekcije, 0,9 % raztopina natrijevega klorida, 1 molar na raztopina natrijevega klorida, 5 %/10 %/40 % raztopina glukoze, 20 % raztopina ksilitola, Ringerjeva raztopina, sestavljena raztopina natrijevega laktata (Hartmannova raztopina, raztopina Ringerjevega laktata). Zdravilo Octegra ne smete infundirati hkrati z drugimi zdravili.

Z zdravilom Octegra so bile inkompatibilne naslednje raztopine:
10 % in 20 % raztopina natrijevega klorida,
4,2 % in 8,4 % raztopina natrijevega karbonata