

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxifloxacin Fresenius Kabi 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 250 ml:n pullo tai pussi sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).

Yksi ml sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

250 ml infuusionestettä sisältää 54,4 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, keltainen liuos.

Liuoksen pH on 5,0–6,0.

Liuoksen osmolaliteetti: 260–330 mOsm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Moxifloxacin Fresenius Kabi on tarkoitettu:

- sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen hoitoon
- vaikeiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon

Moksifloksasiinia tulee käyttää vain, kun hoito muilla yleisesti näiden infektioiden aloitushoitoon suositelluilla antibiooteilla ei ole asianmukaista.

Viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 400 mg moksifloksasiinia infuusiona kerran vuorokaudessa.

Hoitoa, joka on aloitettu laskimoinfuusiona, voidaan jatkaa 400 mg:n moksifloksasiinitableteilla, jos tämä on kliinisesti tarpeen.

Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla potilailla hoito vaihdettiin tablettihoitoon neljän vuorokauden (sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume) tai kuuden vuorokauden (vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot) kuluessa. Laskimonsisäisen ja tablettihoitoon suositeltava kokonaiskesto on 7–14 vuorokautta (sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume) ja 7–21 vuorokautta (vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot).

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille eikä pysyvästi dialyysihoidon tarvitseville potilaille, kuten potilaille, jotka saavat hemodialyysia tai jatkuvaa peritoneaaldialyysia (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

Lääkkeen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole riittävästi tietoja (ks. kohta 4.3).

Muut erityisryhmät

Annosta ei tarvitse muuttaa vanhuksille eikä pienipainoisille potilaille.

Pediatriset potilaat

Moksifloksasiini on vasta-aiheinen lapsille ja kasvuikäisille nuorille. Moksifloksasiinin tehoa ja turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3).

Antotapa

Laskimoon; **infusoidaan jatkuvana infuusiona 60 minuutin ajan** (ks. myös kohta 4.4).

Infuusioneste voidaan antaa T-letkun kautta yhdessä yhteensopivien infuusionesteiden kanssa, jos lääketieteelliset syyt sitä edellyttävät (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys moksifloksasiinille, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- alle 18-vuotiaat
- käyttö potilaille, joilla on aiemmin ollut kinolonihoidon liittyvä jännesairaus/jännevaiva.

Sekä prekliinisissä että ihmisille tehdyissä tutkimuksissa on todettu sydämen elektrofysiologisia muutoksia QT-ajan pidentymisenä moksifloksasiinin annon jälkeen. Lääketurvallisuuskäyttökohtien vuoksi moksifloksasiini on siten vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- synnynnäinen tai varmennettu ei-perinnöllinen QT-ajan pidentyminen
- elektrolyyttitasapainon häiriöitä, erityisesti hoitamaton hypokalemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- aiemmin esiintyneitä oireisia sydämen rytmihäiriöitä .

Moksifloksasiinia ei saa käyttää yhdessä muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Riittämättömien kliinisten tietojen vuoksi moksifloksasiini on myös vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka C) ja potilaille, joiden transaminaasiarvot ovat yli viisinkertaisesti suuremmat kuin viitealueen yläraja.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Moksifloksasiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joille on aikaisemmin tullut vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältävistä valmisteista (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden hoito moksifloksasiinilla voidaan aloittaa vain silloin, jos vaihtoehtoisia hoitoja ei ole ja huolellisen hyöty-riski-arvioinnin jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on suurentunut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen etenkin vanhemmilla ihmisillä.

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa aortan aneurysman tai dissekaation (esimerkiksi Marfanin oireyhtymä, vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Takayasun arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, tiedossa oleva ateroskleroosi).

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

Moksifloksasiinihoidon hyöty tulee punnita tarkoin Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet -kohdassa olevan tiedon valossa, etenkin hoidettaessa vähemmän vakavia infektoita.

QTc-ajan pidentyminen ja siihen mahdollisesti liittyvät kliiniset tilat

Moksifloksasiinin on havaittu pidentävän joidenkin potilaiden EKG:n QTc-aikaa. QT-pidentymä voi suurentua infuusionopeuden ja lääkaineen pitoisuuden suurentuessa plasmassa. Siksi suositeltua infuusion kestoa (60 minuuttia) ei saa lyhentää eikä suositeltua annosta (400 mg kerran vuorokaudessa) saa ylittää. Katso tarkemmat tiedot jäljempänä sekä kohdat 4.3 ja 4.5.

Moksifloksasiinihoito on lopetettava, jos hoidon aikana ilmaantuu sydämen rytmihäiriöön sopivia löydöksiä joko EKG-löydöksen kanssa tai ilman.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin sydämen rytmihäiriölle altistava tekijä (esim. akuutti sydänlihaskemia), sillä heillä voi olla suurentunut riski kammioeräisten rytmihäiriöiden (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian) ja sydänpysähdyksen kehittymiseen. Ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä. Ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät kliinisesti merkittävää bradykardiaa aiheuttavaa lääkitystä. Ks. myös kohta 4.3.

Naiset ja iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille, kuten moksifloksasiinille, ja siksi käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä.

Moksifloksasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimmäisiä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

Yliherkkyys/allergiset reaktiot

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on esiintynyt fluorokinolonien, myös moksifloksasiinin, ensimmäisen annoksen jälkeen. Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa hengenvaaralliseen sokkiin jopa ensimmäisen

annon jälkeen. Jos vakavia yliherkkyysoireita ilmaantuu kliinisinä oireina, moksifloksasiinin anto on lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito (kuten sokin hoito).

Vakavat maksan toimintahäiriöt

Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa fulminantti hepatiitti on mahdollisesti johtanut maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset) (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin ennen hoidon jatkumista, jos fulminantin maksasairauden merkkejä ja oireita ilmenee. Näitä ovat mm. nopeasti kehittyvä heikkous, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattinen enkefalopatia.

Maksan toimintakokeita/tutkimuksia tulee suorittaa, jos potilaalla on viitteitä maksan toimintahäiriöistä.

Vaikeat ihoreaktiot

Moksifloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN, joka tunnetaan myös nimellä Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Valmistetta määrättäessä potilaille on kerrottava vaikeiden ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, moksifloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa. Jos potilaalle on kehittynyt moksifloksasiinin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, moksifloksasiinihoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen.

Kouristuksille alttiit potilaat

Kinolonien tiedetään voivan laukaista kouristuskohtauksia. Lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin keskushermostosairaus tai jokin muu riskitekijä, joka voi altistaa kouristuksille tai laskea kouristuskynnystä. Jos kouristuksia ilmenee, moksifloksasiinihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja heikkoutta. Moksifloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihasheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

Psyykkiset häiriöt

Jopa jo ensimmäisen kinoloniannoksen, myös moksifloksasiiniannoksen, jälkeen saattaa ilmetä psyykkisiä häiriöitä. Erittäin harvinaisissa tapauksissa masennus tai psykoottiset reaktiot ovat johtaneet itsemurha-ajatuksiin ja itsetuhoiseen käytökseen kuten itsemurhayrityksiin (ks. kohta 4.8). Jos tällaista ilmenee, on moksifloksasiinihoito lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava. Varovaisuutta on noudatettava, jos moksifloksasiinia annetaan psykoottisille potilaille tai potilaille, joilla on aiemmin ollut psyykinen sairaus.

Antibioottihoitoon liittyvä ripuli, koliitti mukaan lukien

Laajakirjoisten antibioottien, myös moksifloksasiinin, käytön yhteydessä on raportoitu antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja koliittia (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvä ripuli). Vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi on tärkeää ottaa tällaisen diagnoosin mahdollisuus huomioon potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli moksifloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Mikäli antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia epäillään tai sellainen todetaan, on antibioottihoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoito, lopetettava ja aloitettava välittömästi asianmukainen lääketieteellinen hoito. Lisäksi on suoritettava asianmukaiset

infektiorjuntatoimenpiteet tartuntariskin vähentämiseksi. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli.

Myasthenia gravis -potilaat

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen myasthenia gravis -potilaille, sillä oireet voivat pahentua.

Jännetulehdus ja jännerepeytymä

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoidon aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteen saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä.

Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa moksifloksasiinihoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

Potilaat, joilla on munuaissairaus

Iäkkäiden munuaissairauspotilaiden on käytettävä moksifloksasiinia varoen, elleivät he kykene nauttimaan riittävästi nesteitä, sillä dehydraatio lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Näköhäiriöt

Jos potilaan näkökyky heikkenee tai ilmaantuu muita silmäoireita, on heti otettava yhteys silmälääkäriin (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Dysglykemia

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, on veren glukoosipitoisuuden häiriöitä – sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa – raportoitu (ks. kohta 4.8) useimmiten diabetespotilailla, jotka ovat käyttäneet samaan aikaan veren glukoosipitoisuutta pienentävää suun kautta otettavaa lääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Hypoglykemian aiheuttamia koomatapauksia on raportoitu. Kaikilla diabetespotilailla suositellaan huolellista veren glukoosipitoisuuden seurantaa.

Valoyliherkkyyksireaktioiden ehkäisy

Kinolonien on todettu aiheuttavan valoyliherkkyyksireaktioita. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että valoyliherkkyyden riski moksifloksasiinia käytettäessä on pienempi kuin muita kinoloneja käytettäessä. Potilaita on silti syytä neuvoa välttämään altistumista UV-säteilylle tai voimakkaalle ja/tai laajoille ihoalueille kohdistuvalle auringonvalolle moksifloksasiinihoidon aikana.

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Potilaat, joiden suvussa tai joilla itsellään on todettu glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, ovat kinolonihoidon aikana alttiita hemolyyttisille reaktioille. Siksi moksifloksasiinia on käytettävä varoen näille potilaille.

Valtimoa ympäröivän kudoksen tulehdus

Moksifloksasiini-infusioneste on tarkoitettu ainoastaan laskimoon annosteltavaksi. Valtimonsisäistä antotapaa on vältettävä, sillä prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet valtimoa ympäröivän kudoksen tulehdusta, kun infuusio on annettu tätä antotapaa käyttäen.

Tietyt vaikeat ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Moksifloksasiinin kliinistä tehoa ei ole osoitettu vaikeiden palovammainfektioiden, faskiitin tai osteomyeliitin komplisoimien diabeetikoiden jalkainfektioiden hoidossa.

Potilaat, joilla on ruokavalion natriumrajoitus

Tämä lääkevalmiste sisältää 1206 mg natriumia per annos, joka vastaa 60 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Vaikutus biologisten testien tuloksiin

Moksifloksasiini estää mykobakteerien kasvua, joten moksifloksasiinihoito voi antaa väärän negatiivisen tuloksen viljeltäessä *Mycobacterium* -lajeja moksifloksasiinia saavien potilaiden näytteistä.

Potilaat, joilla on MRSA-infektioita

Moksifloksasiinia ei suositella MRSA-infektioiden hoitoon. Jos MRSA-infektiota epäillään tai sellainen todetaan, asianmukainen antibioottihoito on aloitettava (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Nuorten eläinten rustoissa havaittujen haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 5.3) moksifloksasiinin käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Moksifloksasiinin ja muiden mahdollisesti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden additiivista vaikutusta QT-ajan pidentymiseen ei voida sulkea pois. Tämä voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian, mahdollisuutta. Siksi moksifloksasiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. myös kohta 4.3):

- ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- psykoosilääkkeet (kuten fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi)
- trisykliset masennuslääkkeet
- tietyt mikrobilääkkeet (sakinaviiri, sparfloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini, malaria-lääkkeet, varsinkin halofantriini)
- tietyt antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- muut (sisapridi, vinkamiini i.v., bepridiili, difemaniili).

Moksifloksasiinia tulee antaa varoen, jos potilas käyttää lääkkeitä, jotka voivat vähentää kaliumpitoisuuksia (esim. loop- ja tiatsididiureetit, laksatiivit ja peräruiskeet (suuret annokset), kortikosteroidit, amfoterisiini B) tai joihin liittyy kliinisesti merkittävää bradykardiaa.

Toistuvan annon jälkeen moksifloksasiini suurensi terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden plasman digoksiinin huippupitoisuuksia (C_{max}) noin 30 % vaikuttamatta AUC-arvoon tai jäännöspitoisuuksiin. Erityisiä varotoimenpiteitä ei tarvita, jos potilas käyttää samanaikaisesti digoksiinia.

Vapaaehtoisille diabeetikoille tehdyissä tutkimuksissa oraalisen moksifloksasiinin ja glibenklamidin samanaikainen anto pienensi plasman glibenklamidin huippupitoisuutta noin 21 %. Glibenklamidin ja moksifloksasiinin yhdistelmä voi teoreettisesti aiheuttaa lievää ohimenevää hyperglykemiaa. Glibenklamidin farmakokineettiset muutokset eivät kuitenkaan aiheuttaneet muutoksia farmakodynaamisissa muuttujissa (veren glukoosi- ja insuliinipitoisuuksissa). Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta ei siten ole havaittu moksifloksasiinin ja glibenklamidin välillä.

INR-arvon muutokset

Oraalisten antikoagulanttien vaikutuksen voimistumista on todettu useilla potilailla, jotka ovat saaneet bakteerilääkkeitä, erityisesti flurokinoloneja, makrolideja, tetrasykliineja, kotrimoksatsolia ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila vaikuttavat olevan riskitekijöitä. Näissä olosuhteissa on vaikea arvioida, aiheuttaako infektio vai antibioottihoito INR:n (international normalised

ratio) häiriön. Varotoimenpiteenä voidaan seurata INR-arvoa tavallista useammin. Oraalisen antikoagulantin annosta on säädettävä tarvittaessa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutuksia seuraavilla lääkkeillä moksifloksasiinin kanssa samanaikaisesti annettuna: ranitidiini, probenesidi, ehkäisytabletit, kalsiumlisät, parenteraalisesti annettu morfiini, teofylliini, siklosporiini ja itrakonatsoli.

In vitro -tutkimukset ihmisen sytokromi P450-entsyymeillä tukivat näitä havaintoja. Näiden tulosten perusteella sytokromi P450-entsyymien kautta välittyvät metaboliset yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ruoan, mukaan lukien maitotuotteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3), koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevin eläinten painoa kantavissa nivelissä ja koska palautuvia nivelvaurioita on kuvattu lapsilla, joita on hoidettu tietyillä fluorokinoloneilla.

Imetys

Tutkimustuloksia imettävillä naisilla ei ole. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että moksifloksasiinia erittyy pieniä määriä äidinmaitoon. Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3), koska tutkimustuloksia imettävillä naisilla ei ole ja koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevien eläinten painoa kantavissa nivelissä.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät viittaa hedelmällisyyden heikentymiseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia moksifloksasiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, voivat kuitenkin heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita aiheuttamiensa keskushermostovaikutusten (esim. pyöräytyksen tai akuutin, ohimenevän näön menetyksen, ks. kohta 4.8) vuoksi tai akuutin ja lyhytkestaisen tajunnanmenetyksen (synkopee, ks. kohta 4.8) vuoksi. Potilaita on neuvottava tarkkailemaan moksifloksasiinin vaikutuksia ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetään kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset moksifloksasiinin 400 mg:n päivittäisellä laskimonsisäisellä tai oraalisella (vain laskimonsisäinen, sekventiaalinen (i.v./oraalinen) ja oraalinen) annolla esiintymistiheyden mukaisesti:

Pahoinvointia ja ripulia lukuun ottamatta kaikkien haittavaikutusten esiintymistiheys oli alle 3 %.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisyydet luokitellaan seuraavasti:

Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmä-luokka	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Tuntematon
Infektiot	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammas ja emättimen hiivatulehdus				
Veri ja imukudos		Anemia Leukopenia(t) Neutropenia Trombosytopenia Trombosytemia Veren eosinofilia Protrombiinajan pitenemä / INR-arvon suureneminen		Suurentunut protrombiinipitoisuus / INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi Pansytopenia	
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. kohta 4.4)	Anafylaksia, mukaan luettuna erittäin harvoin henkeä uhkaava sokki (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus / angioödeema (mukaan luettuna kurkunpään turvotus, mahdollisesti hengenvaarallinen ks. kohta 4.4)		
Umpieritys				Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineen-		Hyperlipidemia	Hyperglykemia	Hypoglykemia	

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinainen <1/10 000	Tunte maton
vaihdunta ja ravitse mus			Hyperurikemia	Hypoglykeemien kooma	
Psyykkiset häiriöt*		Ahdistusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaata tunne-elämä Depressio (erittäin harvoin päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritykset, ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot Delirium	Depersonalisaatio Psykoottiset reaktiot (päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritykset, ks. kohta 4.4)	
Hermosto*	Päänsärky Pyöritys	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (mukaan lukien erittäin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Huimaus Uneliaisuus	Hypestesia Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatio-kyky (mukaan lukien kävelyn häiriöt pääasiassa pyörityksestä ja huimauksesta johtuen) Kouristukset mukaan lukien grand mal-kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyvyn häiriö Puheen häiriöt Amnesia Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia	Hyperestesia	
Silmät*		Näköhäiriöt mukaan lukien diploopia ja hämärtyneet näkö (eritoten osana	Fotofobia	Ohimenevä näön menetys (erityisesti osana keskushermosto reaktioita, ks.	

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinainen <1/10 000	Tunte maton
		keskushermostor eaktiota, ks. kohta 4.4)		kohdat 4.4 ja 4.7) Uveiitti ja molemminpuoleinen akuutti iiriksen transillumi-naatio (ks. kohta 4.4)	
Kuulo ja tasapainoelin*			Tinnitus Kuulon heikentyminen, mukaan lukien kuurous (yleensä palautuva)		
Sydän	QT-ajan pitenemä potilailla joilla on hypokalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	QT-ajan pitenemä (ks. kohta 4.4) Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Angina pectoris	Kammiotaky-arytmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytaikainen tajunnanmenetyt)	Määrittämättömät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)	
Verisuonisto		Vasodilataatio	Hypertensio Hypotensio	Verisuonitulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu Ripuli	Heikentynyt ruokahalu ja vähemmän syöminen Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembraanoottinen koliitti, johon erittäin harvoin liittyy hengenvaarallisia komplikaatioita, ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi	Transaminaasi-arvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gamma-gluta-	Ikterus Hepatiitti (voittopuolisesti kolestaattinen)	Fulminantti hepatiitti, joka mahdollisesti johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien	

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinainen <1/10 000	Tunte maton
		myylitransfeeraasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen		kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Bulloosinen ihoreaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykäykset Lihashyökkös	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasyökkös Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatie		Dehydraatio	Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyyppiaineiden ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Reaktiot injektio- ja infuusio-paikassa	Huonovointisuus (pääasiallisesti voimattomuus tai väsymys) Kiputilat (mukaan lukien selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu) Hikoilu Infuusiokohdan (trombo)flebiitti	Turvotus		

* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä häiritseviä ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, muistin heikkeneminen, unihäiriöt sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

Seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys on suurempi, kun lääke annetaan laskimoon ilman sitä seuraavaa oraalista hoitoa tai oraalisen hoidon kanssa:

Yleiset: Gammaglutamyyli transferaasiarvon suureneminen

Melko harvinaiset: Kammiotakyarytmiat, hypotensio, turvotus, antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti, johon erittäin harvoin liittyy hengenvaarallisia komplikaatioita, ks. kohta 4.4), kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4), hallusinaatio, munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyypen ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen), munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin seuraavia haittavaikutuksia, jotka ovat mahdollisia myös moksifloksasiinihoidon aikana: kohonnut kallonsisäinen paine (mukaan lukien aivojen pseudotuumori), hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia, valoyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Mitään erityisiä hoitotoimenpidesuosituksia mahdollisessa yliannostuksessa ei ole.

Yliannostustapauksessa on noudatettava oireenmukaista hoitoa. Sydänsähkökäyrää pitää seurata, sillä QT-aika voi pidentyä. Annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä yli 80 %; annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suoneen vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä 20 %. Oraalisissa yliannostustapauksissa saattaa lääkehiilen käyttö mahdollisimman pian olla potilaalle hyödyksi, sillä tämä hillitsee moksifloksasiinin systeemisen hyödynnettävyyden liiallista suurenemista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kinoliinijohdokset, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA14

Vaikutusmekanismi

Moksifloksasiini estää bakteerien kahta eri topoisomeraasi-II:ta (DNA-gyraasientsyymiä ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, kopioitumiseen ja korjautumiseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Fluorokinolonien bakterisidinen teho riippuu niiden pitoisuudesta. Farmakodynaamiset tutkimukset eläinten infektiomalleissa ja ihmisille tehdyissä tutkimuksissa ovat osoittaneet, että fluorokinolonien tehon määrittää pääasiassa AUC₂₄/MIC -suhde.

Resistenssimekanismi

Resistenssi fluorokinoloneille kehittyy mutaatioiden kautta DNA-gyraasi- ja topoisomeraasi IV -entsyymeissä. Muita mekanismeja ovat effluksipumppujen yli-ilmentyminen, läpäisevyyden esteet ja proteiinivälitteinen DNA-gyraasin suojaus. Ristiresistenssi on odotettavaa moksifloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä.

Muun tyyppisille antibiooteille tyypilliset resistenssimekanismit eivät vaikuta moksifloksasiinin tehoon.

Raja-arvot

EUCAST-komitean kliiniset MIC:llä ja estorenkalla määritetyt raja-arvot moksifloksasiinille (01.01.2012):

Organismi	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> (ryhmät A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Lajista riippumattomat raja-arvot*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Lajista riippumattomat raja-arvot ovat määritetty pääasiassa farmakokineettisen / farmakodynaamisen tiedon perusteella ja ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-arvojen jakaumista. Niitä käytetään vain lajeille, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa. Niitä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lajeilla, joilla tulkintarajat määritetään myöhemmin.		

Mikrobiologinen herkkyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektoita hoidettaessa. Tarvittaessa on neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infektoissa kyseenalaiseksi.

<p>Yleisesti herkät lajit</p>
<p><u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i>*⁺</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B)</p> <p><i>Streptococcus milleri</i> -ryhmä* (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> ja <i>S. intermedius</i>)</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>*</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>* (ryhmä A)</p> <p><i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä (<i>S. viridans</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. mitis</i>, <i>S. sanguinis</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. thermophilus</i>)</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>*</p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*</p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u></p> <p><i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>“Muut” mikro-organismit</u></p> <p><i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>*</p> <p><i>Coxiella burnetii</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p>Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma</p>
<p><u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i>*</p> <p><i>Enterococcus faecium</i>*</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i>*</p> <p><i>Escherichia coli</i>*[#]</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>*[#]</p>

<i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Luonnostaan resistentit organismit
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Kliininen teho on osoitettu tyydyttävällä varmuudella kliinisissä tutkimuksissa. +Metisilliiniresistentti <i>S. aureus</i> on suurella todennäköisyydellä resistentti fluorokinoloneille. Metisilliiniresistenttien <i>S. aureus</i> -kantojen resistenssiasteen moksifloksasiinille on raportoitu olevan > 50 %. #ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä myös fluorokinoloneille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja hyötyosuus

Yhden tunnin kestoisen, laskimoon annettavan 400 mg:n kerta-annosinfuusion jälkeen huippupitoisuus plasmassa on noin 4,1 mg/l ja se saavutetaan infuusion lopussa. Pitoisuuksien keskiarvo tällaisen infuusion jälkeen on suunnilleen 26 % suurempi kuin vastaavan oraalisen annon jälkeen (3,1 mg/l). AUC-arvo laskimonsisäisen annon jälkeen on n. 39 mg·h/l mikä on vain hieman suurempi kuin oraalisen annon jälkeen (35 mg·h/l), mikä on sopusoinnussa sen tiedon kanssa, että moksifloksasiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on n. 91 %.

Moksifloksasiinin laskimonsisäistä annosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän eikä sukupuolen mukaan.

Farmakokinetiikka on lineaarista kun moksifloksasiinia annetaan suun kautta 50–1200 mg:n kerta-annoksena, 600 mg:aan saakka kerta-annoksena laskimoon ja 600 mg:aan saakka annettuna kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

Jakautuminen

Moksifloksasiini jakautuu nopeasti ekstravaskulaariseen tilaan. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) on noin 2 l/kg. In vitro- ja ex vivo -tutkimuksissa proteiineihin sitoutumisen osuus on ollut noin 40–42 % riippumatta lääkeaineen pitoisuudesta. Moksifloksasiini sitoutuu seerumissa pääasiassa albumiiniin.

Maksimaaliset pitoisuudet olivat 5,4 mg/kg keuhkoputken limakalvossa ja 20,7 mg/l epiteelinsteessä (geometriset keskiarvot) ja ne saavutettiin 2,2 tuntia oraalisen annoksen jälkeen. Vastaava huippupitoisuus keuhkorakkuloiden makrofageissa oli 56,7 mg/kg. Ihon rakkulanesteessä pitoisuus oli 1,75 mg/l 10 tuntia laskimoon annetun annoksen jälkeen. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus-aika-profiiliin on soluvälinesteessä todettu olevan samanlainen kuin plasmassa. Huippupitoisuus oli 1,0 mg/l (geometrisen keskiarvo), ja se saavutettiin noin 1,8 tuntia laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Biotransformaatio

Moksifloksasiini metaboloituu vaiheen II:n biotransformaation kautta ja erittyy sekä muuttumattomana yhdisteenä että sulfaattiyhdisteenä (M1) ja glukuronidina (M2) virtsaan (noin 40 %) ja sappeen/ulosteisiin (noin 60 %). M1 ja M2 ovat ihmisellä ainoat merkittävät metaboliitit ja ne ovat mikrobiologisesti inaktiivisia.

Faasin I kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu metabolisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden faasi I:n biotransformaation (sytokromi P 450 -entsyymien) kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa eikä tätä liioin havaittu *in vitro* -kokeissa. Moksifloksasiini ei näytä metaboloituvan oksidatiivisesti.

Eliminaatio

Moksifloksasiini eliminoituu plasmasta siten, että keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma 400 mg annoksen jälkeen on 179–246 ml/min. Laskimoon annetun 400 mg:n annoksen jälkeen noin 22 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja noin 26 % ulosteisiin. Laskimoon annetusta annoksesta oli noin 98 % havaittavissa muuttumattomana lääkeaineena ja metaboliitteina. Munuaispuhdistuma on noin 24–53 ml/min, mikä viittaa siihen, että moksifloksasiini imeytyy osittain takaisin munuaistubuluksissa. Moksifloksasiinin antaminen samanaikaisesti ranitidiinin tai probenesidin kanssa ei vaikuta kanta-aineen munuaispuhdistumaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Moksifloksasiinin farmakokineettiset ominaisuudet eivät eroa merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuman arvoon > 20 ml/min/1,73 m² saakka). Munuaistoiminnan heiketessä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee jopa 2,5-kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh A, B) tehtyjen tutkimusten perusteella ei ole toistaiseksi mahdollista arvioida, onko heillä farmakokineettisiä eroja verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin. Maksan vajaatoimintaan liittyi korkeampi M1-metaboliitin pitoisuus plasmassa, mutta muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus oli samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä. Moksifloksasiinin kliinisestä käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kertynyt riittävästi kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa toistuvan annon tutkimuksissa moksifloksasiini aiheutti hematologista ja hepaattista toksisuutta sekä jyrsijöillä että ei-jyrsijöillä. Apinoille ilmaantui keskushermostotoksisuutta. Näitä vaikutuksia todettiin suurten moksifloksasiiniannosten tai pitkäaikaisen altistuksen jälkeen.

Koirilla suuret oraaliset annokset (≥ 60 mg/kg, pitoisuudet plasmassa olivat tällöin ≥ 20 mg/l) aiheuttivat muutoksia elektoretinogrammissa sekä yksittäisinä tapauksina silmän verkkokalvon atrofiaa.

Kun moksifloksasiinia annettiin bolusinjektiona (45 mg/kg), systeemiseen toksisuuteen viittaavat vaikutukset olivat voimakkaimmillaan, eikä vaikutuksia havaittu hitaan (50 minuuttia kestäneen) moksifloksasiini-infuusion (40 mg/kg) yhteydessä.

Moksifloksasiinin intra-arteriaalinen injektio saattaa aiheuttaa tulehdusta valtimoa ympäröivissä pehmeissä kudoksissa, jonka takia intra-arteriaalista antoa on vältettävä.

Moksifloksasiini oli genotoksinen *in vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin bakteereja tai nisäkässoluja. *In vivo* -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotille tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

In vitro -kokeissa moksifloksasiini osoitti suurilla annoksilla sydämen elektrofysiologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa QT-ajan pidentymistä.

Koirilla moksifloksasiinin laskimonsisäisen annon jälkeen (30 mg/kg annettuna 15, 30 tai 60 minuutissa) QT-ajan pidentyminen riippui selvästi infuusionopeudesta, eli mitä lyhyempi infuusioaika oli, sitä selvempi oli QT-välin pidentyminen. QT-välin pidentymistä ei ilmennyt, kun annos 30 mg/kg infusoitiin 60 minuutissa.

Rotille, kaneille ja apinoille tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella moksifloksasiini kulkeutuu istukan läpi. Rotilla (p.o. ja i.v.) ja apinoilla (p.o.) tehdyt tutkimukset eivät viitanneet teratogeenisuuteen eivätkä hedelmällisyyden heikkenemiseen. Vain i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kaniin sikiöissä, mutta annos oli huomattavan matернаalisesti toksinen. Annokset, jotka ihmisellä antavat terapeuttisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmassa, aiheuttivat apinoille ja kaneille keskenmenojen määrän lisääntymistä.

Kinolonien, mukaan lukien moksifloksasiini, tiedetään aiheuttavan rustovaurioita kasvuvaiheessa olevien eläinten suurissa, painoa kantavissa nivelissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Natriumsulfaatti, vedetön
Rikkihappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat liuokset ovat yhteensopimattomia Moxifloxacin Fresenius Kabi -infuusionesteen kanssa:
natriumkloridi 10 % ja 20 % liuokset
natriumvetykarbonaatti 4,2 % ja 8,4 % liuokset.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä infuusioneste tulisi käyttää välittömästi, ellei mikrobiologisen kontaminaation riskiä voida sulkea pois avaamistavan/käyttövalmiiksi saattamisen/laimentamistavan perusteella. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkausko)

Moxifloxacin Fresenius Kabi on pakattu joko:

Matalatiheyksisestä polyeteenistä valmistettuihin pulloihin (KabiPac), jotka on suljettu kumilevyllä varustetulla tulpalla, joka voidaan lävistää neulalla.

tai

Polyolefiinipusseihin (**freeflex**), jotka on varustettu antoportilla (infuusioportilla) ja lisäysportilla (injektioportilla). Pussi koostuu polypropyleenistä valmistetusta sisäosasta ja alumiinista valmistetusta ulkokääreestä.

Pakkausko

Polyeteenipullo (KabiPac): 1, 10, 20, 25 ja 40

Polyolefiinipussit (**freeflex**): 1, 10, 20, 25 ja 40

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Mahdollinen jäljelle jäävä liuos on hävitettävä.

Seuraavat infuusionesteet ovat yhteensopivia moksifloksasiini 400 mg/250 ml infuusionesteen kanssa:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumkloridi 0,9 %, glukoosi 5 %, glukoosi 10 %, Ringerin liuos, yhdistetty natriumlaktaattiliuos (Hartmannin liuos, Ringerin laktaattiliuos).

Moksifloksasiinia sisältävää infuusionestettä ei saa antaa yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat siinä hiukkasia tai jos liuos on sameaa.

Kylmässä säilytettynä saattaa ilmetä sakkautumista, joka liukenee uudelleen huoneenlämmössä. Tästä syystä infuusionesteen säilyttämistä alle 8 °C:ssa ei suositella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31240

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.2.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.4.2020