

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxifloxacin Orion 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 250 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina). Yksi millilitra sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia(hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, vihertävänkeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Moksifloksasiini on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

- sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume
- komplisoituneet iho- tai pehmytkudosinfektiot

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

Bakteerilääkkeiden käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 400 mg moksifloksasiinia infuusiona kerran vuorokaudessa.

Hoidosta, joka on aloitettu laskimoinfuusiona, voidaan potilaan kliinisen tilan mukaan siirtyä suun kautta annettavaan hoitoon 400 mg:n kalvopäällysteisillä tableteilla.

Kliinisissä tutkimuksissa useimpien potilaiden laskimoon annettu hoito vaihdettiin suun kautta otettavaan hoitoon 4 vuorokauden kuluessa (sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume) tai 6 vuorokauden kuluessa (komplisoituneet iho- tai pehmytkudosinfektiot). Laskimoon annettavan ja suun kautta otettavan hoidon suositeltu kokonaiskesto on sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa 7–14 vuorokautta ja komplisoituneissa iho- tai pehmytkudosinfektioissa 7–21 vuorokautta.

Heikentynyt munuaisten/maksan toiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt lievästi, keskivaikeasti tai vaikeasti tai joka tarvitsee pysyvää dialyysihoitoa, eli hemodialyysia tai jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD-hoitoa) (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

Tiedot lääkkeen käytöstä potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt, eivät ole riittäviä (ks. kohta 4.3).

Muut erityisryhmät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai pienipainoisille potilaille.

Pediatriset potilaat

Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista lapsille ja nuorille (< 18 vuotta). Moksifloksasiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.3).

Antotapa

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

Infuusioneste voidaan lääketieteellisen tarpeen mukaan antaa T-letkun kautta yhteensopivien infuusionesteiden kanssa (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Alle 18 vuoden ikä
- Aiempi kinolonihoitoon liittynyt jännesairaus/-vaiva.

Sekä prekliinisissä että ihmisille tehdyissä tutkimuksissa on todettu sydämen elektrofysiologisia muutoksia QT-ajan pidentymisenä moksifloksasiinin annon jälkeen. Lääketurvallisuuskäyttökohtien vuoksi moksifloksasiini on 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 tule käyttää yhdessä muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Vähäisten kliinisten tietojen vuoksi moksifloksasiinia ei saa myöskään käyttää potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt (Child-Pugh-luokka C) tai jonka transaminaasiarvot ovat yli viisi kertaa suuremmat kuin viitevälin 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).

Moksifloksasiinihoidon hyötyä arvioitaessa on otettava huomioon Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet -kohdassa esitetyt tiedot, etenkin jos hoidettava infektio ei ole vaikea.

Pitkittyneet, toimintakykyä häiritsevät ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonien ja fluorokinolonien saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä häiritseviä 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 antaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimmäisiä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

QT_c-ajan pidentyminen ja mahdollisesti QT_c-ajan pidentymiseen liittyvät kliiniset tilat

Moksifloksasiinin on osoitettu pidentävän joidenkin potilaiden EKG:n QT_c-aikaa. QT-pidentymä voi kasvaa suurentuneesta infuusionopeudesta johtuvasta pitoisuuden suurentumisesta plasmassa. Siksi suositettua infuusion kestoa (60 minuuttia) ei saa lyhentää eikä suositettua 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-löydöksiä kanssa tai ilman.

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

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä. Katso myös kohta 4.3.

Moksifloksasiinin käytössä on oltava varovainen potilailla, jotka käyttävät merkittävää bradykardiaa aiheuttavaa lääkitystä. Katso myös kohta 4.3.

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

Aortan aneurysma ja dissekaatio

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on suurentunut fluorokinolonien käytämisen 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 kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

Yliherkkyys / allergiset reaktiot

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on ilmoitettu fluorokinolonien, myös moksifloksasiinin, ensimmäisen antokerran jälkeen. Anafylaktiset reaktiot voivat edetä henkeä uhkaavaksi sokiksi jo ensimmäisen antokerran jälkeen. Jos vakavia yliherkkyysreaktioita ilmaantuu kliinisinä oireina, moksifloksasiinin anto on lopetettava ja aloitettava sopiva hoito (kuten sokien hoito).

Vaikeat maksasairaudet

Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksia, joissa nopeasti alkanut ja vaikeaoireinen maksatulehdus on mahdollisesti johtanut maksan vajaatoimintaan (myös kuolemaan) (ks. kohta 4.8). Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin ennen hoidon jatkamista, jos hänelle ilmaantuu nopeasti alkavan ja vaikeaoireisen maksasairauden merkkejä ja oireita, kuten nopeasti kehittyvää heikkoutta, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattinen enkefalopatia.

Maksan toimintakokeita/tutkimuksia suositellaan, jos potilaalla on viitteitä maksan toimintahäiriöstä.

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 vaihtoehtoista 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 laukaisevan kouristuskohtauksia. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaalle, jolla on jokin keskushermostosairaus tai muu riskitekijä, joka voi altistaa kouristuksille tai madaltaa kouristuskynnystä. Jos kouristuksia ilmenee, on moksifloksasiinihoito lopetettava ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihasheikkoutta. Moksifloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkäriin 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 reaktiot

Jo ensimmäisen kinoloniannoksen, myös moksifloksasiiniannoksen, jälkeen saattaa ilmetä psyykkisiä reaktioita. Joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa masennus tai psykoottiset reaktiot ovat johtaneet itsemurha-ajatuksiin ja itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurhayrityksiin (ks. kohta 4.8). Jos tällaista ilmenee, on moksifloksasiinihoito lopetettava ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Varovaisuutta suositellaan, jos moksifloksasiinia on annettava psykoottiselle potilaalle tai potilaalle, jolla on aiemmin ollut jokin psyykinen sairaus.

Antibioottihoitoon liittyvä ripuli, myös koliitti

Laajakirjoisten antibioottien, myös moksifloksasiinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja koliittia (myös pseudomembranoottista koliittia ja *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvää ripulia). Vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Tämän diagnoosin mahdollisuus on siten tärkeää ottaa huomioon, jos potilaalle kehittyy vakava ripuli moksifloksasiinin käytön aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia epäillään tai sellainen todetaan, meneillään oleva bakteerilääkehoito, myös moksifloksasiinihoito, on lopetettava ja aloitettava heti riittävät hoitotoimet. Lisäksi on ryhdyttävä asianmukaisiin infektion torjuntatoimenpiteisiin tartuntariskin pienentämiseksi. Potilaalle, jolle ilmaantuu vakava ripuli, ei saa antaa suolen peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä.

Potilaat, joilla on *myasthenia gravis*

Moksifloksasiinin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on *myasthenia gravis*, sillä sen oireet voivat pahentua.

Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoitoon 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, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Moksifloksasiinin käytössä on oltava varovainen, jos kyseessä on iäkäs potilas, jolla on jokin munuaissairaus ja joka ei pysty nauttimaan riittävästi nesteitä, sillä elimistön kuivuminen voi suurentaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Näköhäiriöt

Jos potilaan näkökyky heikkenee tai hänelle ilmaantuu muita silmään kohdistuvia vaikutuksia, on heti konsultoitava silmälääkärinä (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Häiriöt veren sokeripitoisuudessa

Moksifloksasiinin, kuten kaikkien flurokinolonien, käytön yhteydessä on raportoitu häiriöitä veren sokeripitoisuudessa (sekä hypo- että hyperglykemiaa) (ks. kohta 4.8). Moksifloksasiinia saavilla potilailla veren sokeripitoisuuden häiriötä esiintyi lähinnä iäkkäillä diabetespotilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti suun kautta otettavilla verensokeria alentavilla lääkkeillä (esim. sulfonyyliurea) tai insuliinilla. Hypoglykeemista koomaa on raportoitu. Diabetesta sairastavien potilaiden veren sokeripitoisuuden huolellista seurantaa suositellaan.

Valoherkkyysoireiden ehkäisy

Kinolonien on osoitettu aiheuttavan valoherkkyysoireita. Tutkimusten mukaan valoherkkyyden riski on kuitenkin pienempi moksifloksasiinin kuin muiden kinolonien käytössä. Potilasta on silti kehoitettava välttämään moksifloksasiinihoidon aikana altistusta sekä UV-säteilylle että laajoille ihoalueille kohdistuvalle ja/tai voimakkaalle auringonvalolle.

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos potilaalla itsellään tai suvussa altistaa kinolonihoitoon aikana hemolyyttisille reaktioille. Siksi moksifloksasiinin käytössä tällaiselle potilaalle on oltava varovainen.

Periarteriaalinen kudostulehdus

Moksifloksasiini-infuusioneste on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Antoa valtimoon pitää välttää, koska infuusio valtimoon aiheutti prekliinisissä tutkimuksissa periarteriaalisen kudostulehduksen.

Potilaat, joilla on tiettyjä komplisoituneita iho- tai pehmytkudosinfektioita

Moksifloksasiinin kliinistä tehoa ei ole varmistettu vaikeiden palovammainfektioiden, faskiitin tai osteomyeliitin komplisoimien diabeettisten jalkainfektioiden hoidossa.

Vaikutus biologisiin testeihin

Moksifloksasiini estää mykobakteerien kasvua, joten moksifloksasiinihoito voi aiheuttaa väärän negatiivisen tuloksen *Mycobacterium*-lajien viljelyssä, jossa näyte on parhaillaan moksifloksasiinia saavalta potilaalta.

Potilaat, joilla on MRSA-infektio

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

Pediatriset potilaat

Nuorten eläinten rustoissa havaittujen haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 5.3) moksifloksasiinia ei saa käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Moksifloksasiinin ja muiden mahdollisesti QT_c-aikaa pidentävien lääkkeiden additiivista vaikutusta QT-aikaan ei voida poissulkea. Tämä vaikutus voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian, mahdollisuutta. Siksi moksifloksasiini on vasta-aiheinen potilaille, joita hoidetaan jollakin seuraavista lääkkeistä (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 antidepressiiviset lääkkeet
- jotkut mikrobilääkkeet (sakinaviiri, sparfloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini, malarialääkkeet, varsinkin halofantriini)
- tietyt antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- muut (sisapridi, vinkamiini i.v., bepridiili, difemaniili).

Moksifloksasiinia pitää käyttää varoen potilaalle, joka käyttää kaliumpitoisuutta mahdollisesti pienentäviä lääkkeitä (esim. loop- ja tiatsididiureetit, laksatiivit ja peräruiskeet [suuret annokset], kortikosteroidit, amfoterisiini B) tai joihin liittyy kliinisesti merkittävä bradykardia.

Moksifloksasiinin toistuva anto suurensi terveillä tutkittavilla digoksiinin huippupitoisuutta (C_{max}) noin 30 % mutta ei vaikuttanut AUC-arvoon eikä pienimpään pitoisuuteen. Varotoimet eivät ole tarpeen käytettäessä digoksiinia samanaikaisesti.

Diabeetikoilla tehdyissä tutkimuksissa suun kautta annetun moksifloksasiinin ja glibenklamidin samanaikainen anto pienensi plasman glibenklamidin huippupitoisuutta noin 21 %. Glibenklamidin ja moksifloksasiinin yhdistelmä voi teoriassa aiheuttaa lievää, ohimenevää hyperglykemiaa.

Glibenklamidilla havaitut farmakokineettiset muutokset eivät kuitenkaan vaikuttaneet farmakodynaamisiin muuttujiin (veren glukoosi- ja insuliinipitoisuudet). Moksifloksasiinin ja glibenklamidin välillä ei siten ole havaittu kliinisesti merkityksellistä yhteisvaikutusta.

INR-arvon muutokset

Suun kautta annettavien antikoagulanttien vaikutuksen voimistumista on ilmoitettu suurella joukolla potilaita, jotka olivat saaneet bakteerilääkkeitä, etenkin fluorokinoloneja, makrolideja, tetrasykliinejä, sulfametoksatsolin ja trimetopriimin yhdistelmiä tai tiettyjä kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila vaikuttavat riskiin. Tällöin on usein vaikea myös arvioida, johtuuko INR:n (international normalised ratio) häiriö infektiosta vai hoidosta. INR-arvoa voidaan varoitoimenpiteenä seurata tavallista tiheämmin. Suun kautta otettavan antikoagulantin annostusta on muutettava tarvittaessa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole osoitettu yhteisvaikutuksia seuraavien lääkkeiden ja moksifloksasiinin samanaikaisessa annossa: ranitidiini, probenesidi, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, kalsiumlisät, parenteraalisesti annettava morfiini, teofylliini, siklosporiini ja itrakonatsoli.

In vitro -tutkimukset ihmisen sytokromi P450 -entsyymeillä tukevat näitä löydöksiä. Näiden tutkimustulosten perusteella sytokromi P450 -entsyymien kautta välittyvä metaboliininen yhteisvaikutus ei ole todennäköinen.

Yhteisvaikutus ruoan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti merkityksellistä yhteisvaikutusta ruoan, ei myöskään maitotuotteiden, kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole arvioitu. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Moksifloksasiinia ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3), koska fluorokinolonien on kokeissa todettu suurentavan rustovaurioriskiä vielä kasvavien eläinten painoa kannattelevissa nivelissä ja koska korjaantuvia nivelvaurioita on kuvattu tiettyjä fluorokinoloneja saaneilla lapsilla.

Imetys

Tietoa valmisteiden käytöstä imetyksen aikana ei ole. Prekliinisten tietojen mukaan moksifloksasiini erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Moksifloksasiinia ei saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3), koska ihmisistä koskevia tietoja ei ole ja koska fluorokinolonien on kokeissa todettu suurentavan rustovaurioriskiä vielä kasvavien eläinten painoa kannattelevissa nivelissä.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Moksifloksasiinin vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, saattavat kuitenkin heikentää potilaan ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä keskushermostossa ilmenevien reaktioiden (esim. heitehuimaus; akuutti, ohimenevä näönmenetys, ks. kohta 4.8) vuoksi tai akuutin ja lyhytkestoisien tajunnanmenetyksen (pyörtyminen, ks. kohta 4.8) vuoksi. Potilasta on kehoitettava tarkkailemaan moksifloksasiinin vaikutuksia ennen auton ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetään esiintymistiheyksittäin kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset. Moksifloksasiinia annettiin 400 mg päivittäin joko laskimoon tai suun kautta (anto vain laskimoon, sekventiaalisesti [i.v./p.o.] tai suun kautta).

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

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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Vastustuskykyisten bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. suun sammas ja emättimen hiivatulehdus				
Veri ja imukudos		Anemia Leukopenia(t) Neutropenia Trombosytopenia Trombosytomia Veren eosinofilia Protrombiiniaajan piteneminen / INR-arvon suureneminen		Protrombiinipitoisuuden suureneminen / INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi Pansytopenia	
Immuunijärjestelmä		Allerginen reaktio (ks. kohta 4.4)	Anafylaksi, myös henkeä uhkaava sokki joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus / angioedeema (myös kurkunpään turvotus, mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)		
Umpieritys				Anti-diureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineen-		Hyperlipidemia	Hyperglykemia	Hypoglykemia	

vaihdunta ja ravitsemus			Hyperurikemia	Hypoglykeeminen kooma	
Psyykkiset häiriöt*		Ahdistuneisuusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaa tunne-elämä Masennus (joka joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa voi aiheuttaa itsetuhoista käyttäytymistä, kuten itsemurha-ajatuksia tai itsemurhayrityksiä, ks. kohta 4.4) Aistiharha Delirium	Depersonalisaatio Psykoottiset reaktiot (jotka mahdollisesti aiheuttavat itsetuhoista käyttäytymistä, kuten itsemurha-ajatuksia tai itsemurhayrityksiä, ks. kohta 4.4)	
Hermosto*	Päänsärky Huimaus	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (myös ageusia joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Kiertohuimaus Uneliaisuus	Hypestesia Hajuaistin häiriöt (myös anosmia) Epänormaalit unet Koordinaatiokyvyn heikkeneminen (myös erityisesti heite- tai kiertohuimauksesta johtuvat kävelyn häiriöt) Kouristukset, myös grand mal-kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyvyn häiriintyminen Puheen häiriöt Muistinmenetykset Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia	Hyperestesia	
Silmät*		Näköhäiriöt, myös kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen (erityisesti keskushermosto on liittyvien reaktioiden yhteydessä, ks. kohta 4.4)	Fotofobia	Ohimenevä näönmenetykset (erityisesti keskushermostoon liittyvien reaktioiden yhteydessä, ks. kohdat 4.4 ja 4.7) Uveiitti ja molempuoleinen	

				akuutti iiriksen transilluminaatio (ks. kohta 4.4)	
Kuulo ja tasapainoelin*			Tinnitus Kuulon heikkeneminen, myös kuurous (yleensä korjaantuva)		
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 Rasitusrintakipu	Kammio-takyarytmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytkestoinen tajunnanmenetytys)	Määrittämättömät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)	
Verisuonisto		Vasodilataatio	Hypertensio Hypotensio	Verisuunitulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus (myös astmaattiset tilat)			
Ruoansulatuselimestö	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kivut Ripuli	Ruokahalun heikkeneminen ja syömisvähentyminen Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoidon liittyvä koliitti (myös pseudomembranoottinen koliitti, johon on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa liittynyt henkeä uhkaavia komplikaatioita, ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvojen suureneminen	Maksan toiminnan heikkeneminen (myös LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Glutamyyli-transferaasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfaasiarvon	Keltaisuus Hepatiitti (lähinnä kolestaattinen)	Nopeasti alkava ja vaikeaoireinen maksatulehdus, josta voi seurata henkeä uhkaava maksan vajaatoiminta (myös kuolema, ks. kohta 4.4)	

		suureneminen			
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Rakkulaiset ihoreaktiot, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelkipu Lihaskipu	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykäykset Lihashyökkäys	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasnäykkyys <i>Myasthenia gravis</i> -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Elimistön kuivuminen	Munuaistoiminnan heikkeneminen (myös veren ureatyppi-[BUN] ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		
Yleisoreet ja antopai- kassa todettavat haitat*	Injektio- ja infuusiokohdan reaktiot	Sairaudentunne (pääasiallisesti voimattomuus tai uupumus) Kiputilat (myös selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu) Hikoilu Infuusiokohdan tromboflebiitti	Turvotus		

*Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia 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).

Seuraavilla ei-toivotuilla vaikutuksilla on korkeampi esiintymistajuus i.v. hoidettujen potilaiden alaryhmässä sekä suun kautta jatkettuna hoidon kanssa että ilman:
Yleiset: glutamyyli-transferraasiarvon suureneminen.

Melko harvinaiset: kammiotakyarytmiat; hypotensio; turvotus; antibioottihoitoon liittyvä koliitti (myös pseudo-membranoottinen koliitti, johon on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa liittynyt henkeä uhkaavia komplikaatioita, ks. kohta 4.4); kouristukset, myös grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4); aistiharha; munuaistoiminnan heikkeneminen (myös veren ureatyppi- [BUN] ja kreatiniini-pitoisuuden suureneminen); munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on ilmoitettu joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa seuraavia haittavaikutuksia, joita voi ilmetä myös moksifloksasiinihoidon aikana: kohonnut kallonsisäinen paine (mukaan lukien aivojen pseudotuumori), hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia, valoherkkyysoireet (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Moksifloksasiinin tahattomaan yliannostukseen ei suositella mitään erityisiä hoitotoimenpiteitä. Yliannostustapauksessa on aloitettava oireenmukainen hoito. Sydänsähkökäyrää pitää seurata, sillä QT-aika voi pidentyä. Kun annetaan samanaikaisesti aktiivihäiriö ja 400 mg moksifloksasiinia joko suun kautta tai laskimoon, moksifloksasiinin systeeminen hyötyosuus pienenee yli 80 % suun kautta annossa ja 20 % laskimoon annossa. Suun kautta tapahtuneessa yliannostuksessa potilas saattaa hyötyä mahdollisimman pian lääkkeen imeytymisen alkuvaiheessa otettavasta aktiivihäiriöstä, joka estää moksifloksasiinin systeemistä altistusta suurenemasta liikaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA14

Vaikutusmekanismi

Moksifloksasiini estää bakteerien molempia topoisomeraasi-II-entsyymejä (DNA-gyraasia ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, transkriptioon ja korjaamiseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset vaikutukset

Fluorokinolonien bakterisidinen vaikutus on sidoksissa sen pitoisuuteen. Sekä eläinten infektiota mallintaneet että ihmisellä tehdyt farmakodynaamiset fluorokinolonitutkimukset osoittavat, että teho määräytyy ensisijaisesti AUC₂₄/MIC-suhteen perusteella.

Resistenssimekanismi

Bakteeri voi muuttua vastustuskykyiseksi fluorokinoloneille DNA-gyraasissa ja topoisomeraasi IV:ssä tapahtuvien mutaatioiden kautta. Muita mekanismeja voivat olla ulospumppauksen yli-ilmentyminen, läpäisemättömyys ja proteiinien välittämä DNA-gyraasin suojaus. Moksifloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä on odotettavasti ristiresistenssiä.

Muiden bakteerilääkeryhmien lääkeaineille spesifiset resistenssimekanismit eivät vaikuta moksifloksasiinin tehoon.

Raja-arvot

EUCAST-komitean kliiniset MIC-raja-arvot ja kiekkokomenetelmällä 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 on määritetty pääasiassa farmakokineettisten / farmakodynaamisten tietojen perusteella, ja ne 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 tiedot paikallisesta resistenssilanteesta ovat toivottavia, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infektioissa kyseenalaiseksi, on tarvittaessa neuvoteltava asiantuntijan kanssa.

Yleisesti herkät lajit
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B) <i>Streptococcus milleri</i> -ryhmä* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> ja <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (ryhmä A) <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>)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>”Muut” mikro-organismit</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *

Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <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>
*Teho on osoitettu tyydyttävästi hyväksytyjä kliinisiä käyttöaihteita koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. †Metisilliinille resistentti <i>S. aureus</i> on hyvin todennäköisesti resistentti fluorokinoloneille. Metisilliiniresistenttien <i>S. aureus</i> -kantojen resistenssiasteen moksifloksasiinille on raportoitu olevan > 50 %. # Antibiootteja pilkkovia entsyymejä (ESBL) tuottavat kannat ovat yleensä resistenttejä fluorokinoloneille.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Yhden tunnin kestoinen 400 mg:n kerta-infuusio laskimoon tuottaa infuusion lopussa plasmassa huippupitoisuuden 4,1 mg/l. Huippupitoisuus suurenee siis keskimäärin noin 26 % suuremmaksi kuin suun kautta annossa (3,1 mg/l). AUC-arvo on laskimoon annon jälkeen noin 39 mg h/l, eli vain hieman suurempi kuin suun kautta annon jälkeen (35 mg·h/l), mikä on yhdenmukaista absoluuttisen biologisen hyötyosuuden (noin 91 %) kanssa.

Laskimoon annettavaa moksifloksasiiniannosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän tai sukupuolen vuoksi.

Farmakokineetiikka on lineaarista suun kautta annossa kerta-annosalueella 50–1 200 mg, laskimoon annossa enintään annokseen 600 mg saakka sekä annokseen 600 mg saakka, kun lääke otetaan kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

Jakautuminen

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

Enimmäispitoisuus (geometrinen keskiarvo) saavutettiin keuhkoputken limakalvossa (5,4 mg/kg) ja epiteelinsteessä (20,7 mg/l) 2,2 tunnin kuluttua suun kautta annosta. Vastaava huippupitoisuus keuhkorakkuloiden makrofageissa oli 56,7 mg/kg. Ihorakkuloiden nesteestä mitattu pitoisuus oli 10 tunnin kuluttua infuusiosta 1,75 mg/l. Sitoutumattoman lääkeaineen aika-pitoisuusprofiili oli interstitiaalinesteessä samankaltainen kuin plasmassa; sitoutumattoman lääkeaineen huippupitoisuus (1,0 mg/l) (geometrinen keskiarvo) saavutettiin noin 1,8 tunnin kuluttua laskimoon annosta.

Biotransformaatio

Moksifloksasiini metaboloituu vaiheen II biotransformaation kautta ja erittyy munuaisteitse (noin 40 %) ja sappeen/ulosteisiin (noin 60 %) sekä muuttumattomana lääkeaineena että sulfaattiyhdisteenä

(M1) ja glukuronidina (M2). M1 ja M2 ovat ainoat ihmiselle merkitykselliset metaboliitit, ja ne molemmat ovat mikrobiologisesti inaktiivisia.

Ensimmäisen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa ja *in vitro* -tutkimuksissa ei havaittu metabolisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden vaiheen I biotransformaation (sytokromi P450 -entsyymien) kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa. Moksifloksasiini ei näytä metaboloituvan oksidatiivisesti.

Eliminaatio

Moksifloksasiini eliminoituu plasmasta siten, että keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 tuntia. 400 mg:n annoksen jälkeen keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma on 179–246 ml/min. Kun laskimoon infusoidaan 400 mg moksifloksasiinia, muuttumatonta lääkeainetta mitataan virtsasta noin 22 % ja ulosteista noin 26 %. Laskimoon annetusta moksifloksasiiniannoksesta on mitattavissa kaiken kaikkiaan (sekä muuttumatonta lääkeainetta että metaboliitteja) noin 98 %. Munuaispuhdistuma on noin 24–53 ml/min, mikä viittaa moksifloksasiinin osittaiseen takaisin imeytymiseen munuaistiehyistä. Moksifloksasiinin anto samanaikaisesti ranitidiiniin tai probenesidin kanssa ei muuttanut kanta-aineen munuaispuhdistumaa.

Heikentynyt munuaistoiminta

Moksifloksasiinin farmakokineettiset ominaisuudet eivät ole merkittävästi erilaiset potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (mukaan lukien kreatiniinipuhdistuma arvoon > 20 ml/min/1,73 m² saakka). Munuaistoiminnan heikentyessä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee enimmillään 2,5-kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73 m²).

Heikentynyt maksan toiminta

Maksan vajaatoimintapotilaille (Child-Pugh A, B) toistaiseksi tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten perusteella ei voida määrittää, onko näiden potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä mitään eroja. Maksan heikentyneeseen toimintaan liittyy suurempi M1-metaboliitin pitoisuus plasmassa, sen sijaan muuttumattoman lääkeaineen pitoisuus oli samaa luokkaa kuin terveillä tutkittavilla. Moksifloksasiinin kliinisestä käytöstä potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, tarvitaan vielä lisää kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa toistuvan annon tutkimuksissa moksifloksasiinilla todettiin hematotoksisuutta ja maksatoksisuutta jyrsijöillä ja muilla eläinlajeilla. Apinoilla todettiin keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta. Näitä vaikutuksia todettiin suurten moksifloksasiiniannosten tai pitkäaikaisen moksifloksasiinihoidon jälkeen.

Koirille suun kautta annettu suuri annos (≥ 60 mg/kg; pitoisuus plasmassa tällöin ≥ 20 mg/l) aiheutti elektrotinogrammin muutoksia ja yksittäistapauksissa silmän verkkokalvon surkastumista.

Systeemiseen toksisuuteen viittaavat löydökset olivat laskimoon annossa merkittävimpiä silloin, kun moksifloksasiini annettiin bolusinjektiona (45 mg/kg). Löydöksiä ei havaittu, kun moksifloksasiini (40 mg/kg) infusoiitiin hitaasti 50 minuutin aikana.

Valtimoon annossa havaittiin tulehdusmuutoksia periarteriaalisessa pehmytkudoksessa. Tämä viittaa siihen, että moksifloksasiinin antoa valtimoon pitää välttää.

Moksifloksasiini oli genotoksinen bakteereilla tai nisäkässoluilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa. *In vivo* -tutkimuksissa ei saatu viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytetyt moksifloksasiiniannokset olivat hyvin suuria. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotilla tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

Moksifloksasiinilla todettiin *in vitro* sydämen elektrofysiologiaan vaikuttavia ominaisuuksia, jotka voivat pidentää QT-aikaa, tosin vasta suurilla pitoisuuksilla.

Kun moksifloksasiinia annettiin koirille laskimoon (30 mg/kg infuusiona 15, 30 tai 60 minuutin aikana), QT-ajan pidentymisen aste riippui selvästi infuusionopeudesta: mitä lyhyempi infuusion kesto oli, sitä enemmän QT-aika piteni. QT-ajan pitenemistä ei todettu, kun annos 30 mg/kg infusoitiin 60 minuutin aikana.

Rotilla, kaniineilla ja apinoilla tehdyt lisääntymistutkimukset osoittavat, että moksifloksasiini läpäisee istukan. Rotilla (p.o. ja i.v.) ja apinoilla (p.o.) tehdyissä tutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta eikä hedelmällisyyden heikkenemisestä moksifloksasiinin annon jälkeen. Kaniinien sikiöillä havaittiin nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden vähäistä suurenemista, mutta vain annoksella 20 mg/kg i.v., johon liittyi vaikeaa emotoksisuutta. Ihmiselle hoitopitoisuuden plasmassa tuottavat annokset lisäsivät apinoilla ja kaniineilla keskenmenoja.

Kinolonien, myös moksifloksasiinin, tiedetään vaurioittavan vielä kasvavien eläinten suurten nivelten rustoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Seuraavat liuokset eivät ole yhteensopivia moksifloksasiini-infuusioliuoksen kanssa: 4,2-prosenttinen ja 8,4-prosenttinen natriumbikarbonaattiliuos.

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

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Käytä heti ensimmäisen avaamisen ja/tai laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Läpinäkyvä lasinen injektiopullo (tyyppi II), jossa on elastisesta bromobutyylimistä valmistettu tulppa ja alumiininen repäisykorkki. Yksi pakkaus sisältää yhden 250 ml:n injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kerta-antoon. Mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Seuraavia liuoksia voi infusoida yhdessä 400 mg:n moksifloksasiini-infuusioliuoksen kanssa: injektionesteisiin käytettävä vesi; 9 mg/ml (0,9 %) / 100 mg/ml (10 %) / 200 mg/ml (20 %) natriumkloridi, 1M natriumkloridi, 50 mg/ml (5 %) / 100 mg/ml (10 %) / 400 mg/ml (40 %) glukoosi,

Ringerin liuos, laktaatti-natriumliuos (Hartmannin liuos, Ringer-laktaattiliuos). Moksifloksasiini-infusioliuosta ei saa infusoida yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Älä käytä liuosta, jos siinä on silmin havaittavia hiukkasia tai jos se on samea.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32980

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.10.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.8.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Moxifloxacin Orion 400 mg/250 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 flaska på 250 ml innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid)
1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, gulgrön lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Moxifloxacin är indicerat vid behandling av:

- Samhällsförvärd pneumoni (CAP)
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSSI).

Moxifloxacin ska endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 400 mg moxifloxacin, givet som infusion en gång dagligen.

Initial intravenös infusionsbehandling kan följas av oral behandling med moxifloxacin 400 mg tabletter, när detta är kliniskt indicerat.

I kliniska prövningar bytte de flesta av patienterna till oral behandling inom 4 dagar (CAP) eller 6 dagar (cSSSI). Den rekommenderade totala behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7-14 dagar vid CAP och 7-21 dagar vid (cSSSI).

Nedsatt njur-/leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med mildt till gravt nedsatt njurfunktion eller till patienter med kronisk dialys dvs. hemodialys och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (se vidare avsnitt 5.2).

Data för behandling av patienter med nedsatt leverfunktion är otillräcklig (se avsnitt 4.3).

Andra särskilda patientgrupper

Ingen dosjustering behövs till äldre eller till patienter med låg kroppsvikt.

Pediatrik population

Moxifloxacin är kontraindicerat för barn och växande ungdomar. Effekt och säkerhet för behandling med moxifloxacin av barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För intravenöst bruk, **konstant infusion under 60 minuter** (se avsnitt 4.4).

Om så krävs kan infusionsvätskan administreras via flervägs Kran, samtidigt med kompatibel infusionslösning (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot moxifloxacin eller andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter yngre än 18 år.
- Patienter med tidigare tendinit och/eller senruptur relaterad till kinolonbehandling.

Både i prekliniska och humana studier har förändringar i hjärtats elektrofysiologi (QT- förlängning) observerats efter exponering för moxifloxacin. Av säkerhetsskäl är moxifloxacin därför kontraindicerat för patienter med:

- Kongenital eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning.
- Elektrolytstörningar, särskilt icke korrigerad hypokalemi.
- Kliniskt relevant bradykardi.
- Kliniskt relevant hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare.
- Tidigare känd symtomatisk arytm.

Moxifloxacin ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

På grund av begränsad erfarenhet är moxifloxacin också kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) och till patienter med transaminasstegring till >5 gånger övre normalvärdet.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av moxifloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon och fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med moxifloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

Nyttan av moxifloxacinbehandling ska vägas mot informationen i detta avsnitt, framför allt vid mindre allvarliga infektioner.

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Moxifloxacin ska sättas ut omedelbart vid

första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

Förlängning av QTc-intervallet och kliniska tillstånd som är potentiellt relaterade till QTc-förlängning

Moxifloxacin har visat sig kunna förlänga QTc-intervallet i elektrokardiogrammet hos vissa patienter. Graden av QT-förlängning kan öka med ökade plasmakoncentrationer på grund av snabb intravenös infusion. Därför ska infusionstiden inte vara kortare än de rekommenderade 60 minuterna och den intravenösa dosen på 400 mg en gång per dag ska inte överskridas. För mer detaljer se nedanstående samt avsnitt 4.3 och 4.5.

Behandling med moxifloxacin ska avslutas om det under behandlingen uppkommer tecken eller symtom som kan vara relaterade till hjärtarytmi, med eller utan EKG-fynd.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan predisponera för hjärtarytmier (t ex akut myokardiell ischemi), eftersom de kan ha en ökad risk för ventrikulär arytm (inkluderande torsade de pointes) och hjärtstillestånd. Se även avsnitt 4.3 och 4.5.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. Se även avsnitt 4.3 och 4.5.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som associerats med klinisk signifikant bradykardi. Se även avsnitt 4.3.

Kvinnliga patienter och äldre patienter kan vara mer känsliga för effekten av läkemedel som ger QT-förlängning såsom moxifloxacin och därför krävs speciell försiktighet.

Aortaaneurysm och -dissektion

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion efter intag av fluorokinoloner, i synnerhet hos äldre personer.

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. Marfans syndrom, vasculärt Ehlers-Danlos syndrom, Takayasu arterit, jättecellarterit, Behçets sjukdom, hypertoni, känd ateroskleros).

Vid plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

Överkänslighet/allergiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin, efter första administreringstillfället. Anafylaktisk reaktion kan leda till livshotande chock, i vissa fall redan i samband med första administreringstillfället. Vid allvarlig allergisk reaktion ska moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig akutbehandling (till exempel chockterapi) sättas in.

Allvarliga leversjukdomar

Fall av fulminant hepatit, vilket kan leda till leversvikt (inklusive dödsfall), har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådask att ta kontakt med sin läkare innan behandlingen fortsätter om det uppkommer tecken eller symtom på fulminant leversjukdom såsom snabbt utvecklad asteni med gulsot, mörk urin, blödningstendenser eller hepatisk encefalopati.

Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN: också känt som Lyells syndrom), Steven Johnsons syndrom (SJS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid moxifloxacinbehandling (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noggrant. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder ska behandling med moxifloxacin avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Steven Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller akut generaliserad exantematös pustulos under användning av moxifloxacin ska behandling med moxifloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

Patienter predisponerade för kramper

Kinoloner är kända för att kunna utlösa kramper. Moxifloxacin bör användas med försiktighet till patienter med CNS-störningar eller andra riskfaktorer vilka kan predisponera för kramper eller medföra sänkt kramptröskel. Vid krampanfall ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtagas.

Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med moxifloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Psykiska reaktioner

Psykiska reaktioner kan förekomma redan efter första administreringen av kinoloner, inklusive moxifloxacin. I väldigt sällsynta fall har depression eller psykiska reaktioner lett till självmordstankar och självskadande beteende som t.ex. självmordsförsök (se avsnitt 4.8). Om patienten utvecklar dessa reaktioner ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtagas. Försiktighet rekommenderas om moxifloxacin ska användas till psykotiska patienter eller patienter med psykisk sjukdom i anamnesen.

Antibiotikarelaterad diarré inklusive kolit

Antibiotikarelaterad diarré (AAD) och antibiotikarelaterad kolit (AAC), inklusive pseudomembranös kolit och *Clostridium difficile*-relaterad diarré har rapporterats i samband med användning av bredspektrumantibiotika inklusive moxifloxacin och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under eller efter moxifloxacin-behandling. Om AAD eller AAC misstänks eller bekräftas ska pågående antibiotikabehandling, inklusive moxifloxacin sättas ut och lämplig åtgärd vidtagas omedelbart. Lämplig infektionskontroll för att förhindra spridning bör dessutom vidtagas. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade hos patienter som utvecklar svår diarré.

Patienter med myasthenia gravis

Moxifloxacin ska användas med försiktighet hos patienter med myasthenia gravis eftersom symptomen kan förvärras.

Seninflammation och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Äldre patienter som har nedsatt njurfunktion och saknar förmåga att inta tillräckligt med vätska ska använda moxifloxacin med försiktighet, eftersom dehydrering kan öka risken för njursvikt.

Synrubbingar

Om synförmågan blir nedsatt eller någon annan påverkan på ögonen noteras, ska en ögonspecialist snarast kontaktas (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Dysglykemi

Som för alla fluorokinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi, rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Hos moxifloxacinbehandlade patienter inträffar dysglykemi främst hos äldre diabetespatienter som står på samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. sulfonylureaföreningar) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodglukosnivåerna.

Förebyggande av fotosensitivetsreaktioner

Kinoloner har visat sig kunna orsaka fotosensitivetsreaktioner hos vissa patienter. För moxifloxacin har dock studier visat på en lägre risk för fotosensitivitet. Patienter bör ändå avrådas från UV-exponering och mycket och/eller starkt solljus under behandling med moxifloxacin.

Patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist

Patienter med hereditet för eller känd glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist har benägenhet för hemolytiska reaktioner när de behandlas med kinoloner. Därför ska moxifloxacin användas med försiktighet till dessa patienter.

Inflammation i den peri-arteriella vävnaden

Moxifloxacin infusionsvätska, lösning, är endast avsett att ges som intravenös infusion. Intra-arteriell administrering ska undvikas eftersom prekliniska studier visade att denna administreringsväg orsakade inflammation i den peri-arteriella vävnaden.

Patienter med speciell cSSSI

Klinisk effekt har inte fastställts för moxifloxacin vid behandling av allvarliga brännskadeinfektioner, fasciit samt fotinfektioner med osteomyelit hos diabetiker.

Påverkan på biologiska tester

Moxifloxacinbehandling kan störa odlingsprov för *Mycobacterium* spp, genom suppression av mykobakteriell tillväxt, vilket orsakar falska negativa svar i prover som tagits från patienter som behandlas med moxifloxacin.

Patienter med MRSA-infektion

Moxifloxacin rekommenderas inte för behandling av MRSA-infektioner. Vid fall av misstänkta eller bekräftade MRSA-infektioner, ska behandling med lämpligt antibakteriellt medel påbörjas (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Beroende på broskskador på växande djur (se avsnitt 5.3) är användning av moxifloxacin kontraindicerat för barn och ungdomar <18 år (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel

En additiv effekt på förlängning av QT-intervallet under behandling med moxifloxacin och andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet kan inte uteslutas. Denna effekt kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier, inklusive torsade de pointes. Därför är moxifloxacin kontraindicerat till patienter som samtidigt behandlas med något av följande läkemedel (se avsnitt 4.3):

- antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neuroleptika (t.ex. fentiazinderviat, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliska antidepressiva medel
- vissa antimikrobiella medel (sakvinavir, sparfloxacilin, erytromycin IV, pentamidin, antimalariamedel särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andra (cisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som behandlas med läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna (t.ex. loop- och tiaziddiuretika, laxermedel och lavemang (höga doser), kortikosteroider, amfotericin B) eller läkemedel som förknippas med en kliniskt signifikant bradykardi.

Efter upprepade doser moxifloxacin påvisades hos friska försökspersoner en ökning av C_{max} för digoxin på cirka 30 % utan påverkan på AUC eller dalvärden. Inga försiktighetsåtgärder krävs vid samtidig behandling med digoxin.

Hos försökspersoner med diabetes som erhöll moxifloxacin oralt samtidigt med glibenklamid sågs en sänkning av C_{max} för glibenklamid på cirka 21 %. Kombinationen glibenklamid och moxifloxacin kan teoretiskt resultera i en mild övergående hyperglykemi. De observerade farmakokinetiska förändringarna för glibenklamid har dock inte inneburit någon påverkan på farmakodynamiska parametrar (blodglukos- och insulinivåer) för glibenklamid. Således har ingen kliniskt relevant interaktion observerats vid samtidig behandling med moxifloxacin och glibenklamid.

Förändringar i INR

Ett stort antal fall med ökad aktivitet hos perorala antikoagulantia har rapporterats hos patienter som har fått antibakteriella medel, speciellt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Graden av infektion och inflammation, ålder och allmäntillstånd förefaller vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller dess behandling som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tätare kontroller av INR kan göras som försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt ska den perorala antikoagulationsdosen justeras.

Kliniska studier har visat att det inte föreligger några interaktioner vid samtidig medicinering med moxifloxacin och följande läkemedel: ranitidin, probenecid, orala antikonceptionella medel, kalciumtillskott, parenteralt administrerat morfin, teofyllin, ciklosporin eller itraconazol.

Detta överensstämmer med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P-450-enzymen varför en metabolisk interaktion via cytokrom P-450-enzymen är osannolik.

Interaktion med mat

Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. På grund av den experimentella risken för skada orsakad av fluorokinoloner på vikt bärande brosk hos omogna djur och reversibla leddskador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns ingen data tillgänglig hos ammande kvinnor. Prekliniska data visar att små mängder av moxifloxacin utsöndras i mjölk. I avsaknad av humandata och på grund av den experimentella risken för skada på vikt bärande brosk hos omogna djur orsakad av fluorokinoloner, är amning kontraindicerad vid behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Hos patienter kan dock fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin, resultera i minskad förmåga att framföra fordon eller hantera maskiner p.g.a. CNS-reaktioner (t.ex. yrsel, akut övergående synförlust, se avsnitt 4.8) eller akut och kortvarig medvetandeförlust (synkope, se avsnitt 4.8). Patienter bör därför rådas att iaktta hur de reagerar på moxifloxacin innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar observerade i kliniska studier och som härrör från rapporter efter godkännande för försäljning med moxifloxacin 400 mg administrerat dagligen genom intravenös eller oral administreringsväg (enbart intravenös, sekventiell (IV/oral) och oral administrering) redovisas efter frekvens i tabellen nedan:

Bortsett från illamående och diarré observerades samtliga biverkningar i frekvenser <3 %.

Organsystem (MedDRA)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Superinfektion beroende på resistent bakterie eller svamp, t ex oral eller vaginal candida-infektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytemi Blodeosinofili Förlängd protrombintid / förhöjt INR		Förhöjd protrombinnivå / sänkt INR Agranulocytos Pancytopeni	
Immunsystemet		Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4) Allergiskt ödem / angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4)		
Endokrina systemet				Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		Hyperlipidemi	Hyperglykemi Hyperurikemi	Hypoglykemi Hypoglykemisk koma	
Psykiska störningar*		Ångest Psykomotorisk hyperaktivitet/agitation	Emotionell labilitet Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se	Depersonalisation Psykotisk reaktion (kan leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4)	

Organsystem (MedDRA)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			avsnitt 4.4) Hallucinationer Delirium		
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Par och dysestesi Smakförändringar (inkl ageusi i mycket sällsynta fall) Konfusion och desorientering Sömnstörningar (fr a sömnlöshet) Darrningar Svindel Somnolens	Hypoestesi Förändrat luktsinne (inkl. Anosmi) Onormala drömmar Störd koordinationsförmåga (inkl. gångsvårigheter, särskilt beroende på yrsel eller svindel) Kramper inkl. Grand mal-kramper (se avsnitt 4.4) Uppmärksamhetsstörning Talrubbningar Amnesi Perifer neuropati och polyneuropati	Hyperestesi	
Ögon*		Synstörningar inkl. dubbelseende och grumlig syn (speciellt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4)	Fotofobi	Övergående synförlust (särskilt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4 och 4.7) Uveit och bilateral akut iris-transillumination (se avsnitt 4.4)	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Nedsatt hörsel inkl. dövhet (oftast reversibel)		
Hjärtat	QT-förlängning hos patienter med hypokalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4)	QT-förlängning (se avsnitt 4.4) Palpitationer Takykardi Förmaksflimmer Angina pectoris	Ventrikulär takyarytmi Synkope (dvs akut och kortvarig medvetande-	Ospecifika arytmier Torsades de Pointes (se avsnitt 4.4) Hjärtstillestånd	

Organsystem (MedDRA)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			förlust)	(se avsnitt 4.4)	
Blodkärl		Vasodilatation	Hypertoni Hypotoni	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)			
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Gastrointestinala smärtor och buksmärtor Diarré	Minskad aptit och minskat födointag Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas	Dysfagi Stomatit Antibiotika-relaterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4)		
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gammaglutamyltransferas Förhöjda alkalinfosfatasevärdet i blodet	Ikterus Hepatit (fr a kolestatisk)	Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad		Klåda Hudrodnad Urtikaria Torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsonssyndrom eller toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande, se avsnitt 4.4)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Tendinit (se avsnitt 4.4) Muskelkramp Muskelryckning Muskelsvaghet	Senruptur (se avsnitt 4.4) Artrit Muskelstelhet Exacerbation av symtom på myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys

Organsystem (MedDRA)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Njurar och urinvägar		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin) Njursvikt (se avsnitt 4.4)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället *	Reaktion vid injektion- eller infusionsstället	Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet) Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning (Trombo)-flebit vid infusionsstället	Ödem		

*Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbningsneuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har en högre frekvenskategori i subgruppen IV behandlade patienter med eller utan efterföljande oral terapi:

Vanliga: Förhöjt gamma-glutamyl-transferas

Mindre vanliga: Ventrikulär takyarytmi, hypotension, ödem, antibiotikarelaterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit i mycket sällsynta fall associerade med livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4), kramper inkl. grand mal kramper (se avsnitt 4.4), hallucinationer, nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin), njursvikt (se avsnitt 4.4)

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi, fotosensibilitetsreaktioner (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar kan därför förväntas förekomma även vid moxifloxacinbehandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Inga specifika motåtgärder rekommenderas efter eventuell överdosering. Vid överdosering ska symtomatisk behandling ges. EKG-monitorering ska påbörjas, pga. risken för förlängning av QT-intervallet. Samtidig administrering av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin, givet oralt eller intravenöst, reducerar läkemedlets systemiska tillgänglighet med mer än 80 % respektive 20 %. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftigt ökad systemexponering av moxifloxacin vid oral överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, fluorokinoloner.
ATC kod: J01MA14

Verkningsmekanism

Moxifloxacin inhiberar bakteriell typ II topoisomeras (DNA gyras och topoisomeras IV), vilka behövs för bakteriell DNA-replikation, transkription, och reparation.

Farmakokinetiska/ Farmakodynamiska effekter

Fluorokinoloner uppvisar en koncentrationsberoende avdödning av bakterier. Farmakodynamiska studier med fluorokinoloner på infekterade djur och i kliniska prövningar hos människa antyder att den primära bestämningsfaktorn för effekt är kvoten av AUC_{24}/MIC .

Resistensmekanism

Resistens mot fluorokinoloner kan uppkomma genom mutationer i DNA gyras och topoisomeras IV. Andra mekanismer kan inkludera överuttryck av effluxpumpar, ogenomtränglighet och proteinmedierat skydd på DNA gyras. Korsresistens ska förväntas mellan moxifloxacin och andra fluorokinoloner. Aktiviteten av moxifloxacin påverkas inte av resistensmekanismer som är specifika för antibakteriella medel av andra klasser.

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC- och diskdiffusions-brytpunkter för moxifloxacin (2012-01-01):

Organism	Känslig	Resistent
<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> Grupp 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
Ej artrelaterade brytpunkter*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en art-specifik brytpunkt och ska inte användas för arter där tolkningskriterier återstår att fastställa.

Mikrobiologisk känslighet

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, framför allt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd bör inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid vissa infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupp B) <i>Streptococcus milleri</i> grupp (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupp A) <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Prevotella</i> spp.*
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnettii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Naturligt resistent arter
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktivitet har tillfredsställande visats i kliniska studier. + Meticillinresistent <i>S. aureus</i> har en hög sannolikhet för att vara resistent mot fluorokinoloner. Moxifloxacin-resistensfrekvens >50% har rapporterats för meticillinresistent <i>S. aureus</i> .

#ESBL-producerande stammar är vanligen också resistent mot fluorokinoloner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och biotillgänglighet

Efter en enstaka intravenös infusion om 400 mg given under 1 timme observerades en högsta plasmakoncentration på ungefär 4,1 mg/l vid slutet av infusionstiden. Detta motsvarar i medeltal en ökning på ungefär 26 % av de plasmakoncentrationer som sätts vid oral administrering (3,1 mg/l). AUC-värdet på cirka 39 mg·h/l efter intravenös administrering är endast något högre än det värde som uppmätts efter oral administrering (35 mg h/l), i överensstämmelse med den absoluta biotillgängligheten på cirka 91 %.

Med avseende på ålder eller kön, krävs ingen dosjustering till patienter som behandlas med moxifloxacin intravenöst.

Farmakokinetiken är linjär i intervallet 50-1200 mg som oral engångsdos, intravenöst upp till 600 mg som engångsdos och upp till 600 mg intravenöst en gång dagligen under 10 dagar.

Distribution

Moxifloxacin distribueras snabbt till extravaskulär vävnad. Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) är cirka 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-experiment visar på en proteinbindningsgrad på ungefär 40-42 % oberoende på läkemedlets koncentration. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

Högst koncentration på 5,4 mg/kg och 20,7 mg/l (geometriskt medelvärde) uppnåddes i bronkialslemhinnan respektive epitelvätskan 2,2 timmar efter en oral dos. Den motsvarande högsta koncentrationen i alveolmakrofager uppgick till 56,7 mg/kg. I blåsvätska från hud sågs koncentrationer på 1,75 mg/ml 10 timmar efter intravenös administrering. Tidsprofilen för fritt läkemedel i den interstitiella vätskan var likartad den i plasma, med högsta koncentration av fritt läkemedel 1,0 mg/l (geometriskt medelvärde) ungefär 1,8 timmar efter en intravenös dos.

Metabolism

Moxifloxacin genomgår Fas II-biotransformation och utsöndras via urin (cirka 40 %) och galla/faeces (cirka 60 %) som oförändrat läkemedel liksom i form av en sulfatförening (M1) och en glukuronid (M2). M1 och M2 är de enda relevanta metaboliterna hos människa och båda är mikrobiologiskt inaktiva.

I *in vitro*-studier och kliniska fas I-studier observerades inga metaboliska farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel som genomgår Fas I-biotransformation med cytokrom P-450-enzymerna. Det finns inte någon indikation på oxidativ metabolism.

Eliminering

Moxifloxacin elimineras från plasma med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 12 timmar. Total genomsnittligt clearance efter en 400 mg dos varierar mellan 179 och 246 ml/min. Efter 400 mg intravenös infusion återfanns cirka 22 % av oförändrat läkemedel i urinen och cirka 26 % i faeces. Återvinning av dosen (oförändrat läkemedel och metaboliter) var totalt cirka 98 % efter en intravenös administrering av läkemedlet. Renal clearance uppgick till cirka 24-53 ml/min vilket talar för en partiell tubulär reabsorption av läkemedlet. Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte renal clearance för modersubstansen.

Nedsatt njurfunktion

Moxifloxacin's farmakokinetik förändras inte signifikant av nedsatt njurfunktion (inkl. kreatininclearance >20 ml/min/1,73m²). Vid nedsatt njurfunktion, ökar koncentrationen av M2-metaboliten (glukuronid) med en faktor av upp till 2,5 (med kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska studier gjorda på patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh A, B) kunde inte visa om det föreligger några skillnader jämfört med friska försökspersoner. Nedsatt leverfunktion var associerat med högre exponering för M1 i plasma, medan exponering för oförändrat läkemedel var jämförbar med den hos friska försökspersoner. Än så länge saknas tillräcklig erfarenhet av klinisk användning av moxifloxacin till patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I konventionella studier med upprepad dosering visade moxifloxacin hematologisk och hepatisk toxicitet hos gnagare och icke-gnagare. Toxiska effekter på CNS observerades hos apor. Dessa effekter inträffade efter administrering av höga doser av moxifloxacin eller efter lång tids behandling.

Hos hundar gav höga orala doser (≥ 60 mg/kg) med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 20 mg/l upphov till förändringar i elektretinogram och i enstaka fall atrofi av retina.

Efter intravenös administrering var tecken på systemisk toxicitet mest uttalade när moxifloxacin gavs som bolusinjektion (45 mg/kg) men kunde inte observeras när moxifloxacin (40 mg/kg) gavs som långsam infusion under 50 minuter.

Efter intraarteriell injektion uppstod inflammatoriska förändringar som involverade de periarteriella mjukvävnaderna. Detta indikerar att intraarteriell administrering av moxifloxacin ska undvikas.

Moxifloxacin har visats vara genotoxiskt i *in vitro*-test med bakterier eller celler från däggdjur. I *in vivo*-test har inga fynd noterats som talar för genotoxicitet trots att mycket höga doser moxifloxacin använts. Moxifloxacin var ej carcinogent i en initiation-promotion studie på råttor.

I *in vitro* visade moxifloxacin hjärt-elektrofysiologiska egenskaper som kan orsaka förlängning av QT-intervallet, speciellt vid höga koncentrationer.

Efter intravenös administrering av moxifloxacin till hund (30 mg/kg givet som infusion under 15, 30 eller 60 minuter) var graden av QT-förlängning klart beroende på infusionshastigheten, d.v.s. ju kortare infusionstid desto mer uttalad förlängning av QT-intervallet. Ingen förlängning av QT-intervallet kunde iakttagas när dosen 30 mg/kg infunderades under 60 minuter.

Reproduktionsstudier på råttor, kanin och apa indikerar att moxifloxacin överförs via placenta. Studier på råttor (p.o. och i.v.) och apa (p.o.) kunde ej påvisa någon teratogenicitet eller nedsatt fertilitet efter administrering av moxifloxacin. En något ökad frekvens av ryggrads- och revbensmissbildningar iakttogs på kaninfoster, men då vid en dos (20 mg/kg i.v.) som är associerad med allvarlig maternell toxicitet. En ökad abortincidens förelåg hos apa och kanin vid plasmakoncentrationer motsvarande terapeutisk nivå hos människa.

Kinoloner inklusive moxifloxacin är kända för att orsaka broskskador i de större rörliga lederna på växande djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Följande lösningar ska *inte* ges samtidigt med moxifloxacin, infusionsvätska, lösning: Natriumvätekarbonatlösning 4,2 % och 8,4 %.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Lösningen ska användas omedelbart efter öppnandet och/eller spädning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad glasflaska (typ 2) med en bromobutylgummipropp och aluminium snäpplock. 250 ml-flaskan finns i förpackningar med 1 flaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.

Moxifloxacin 400 mg infusionsvätska kan ges samtidigt med följande infusionsvätskor:

Vatten för injektionsvätskor, Natriumklorid 0,9%/ 10%/ 20%, Natriumklorid 1 molar, Glukos 5%/ 10%/ 40%, Ringers lösning, Sammansatta natriumlaktatlösningar (Hartmanns lösning, Ringer-Lactat lösning).

Moxifloxacin 400 mg infusionsvätska, lösning ska ej ges samtidigt med andra läkemedel.

Använd inte lösningen om den innehåller några synliga partiklar eller om lösningen är grumlig.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32980

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.10.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 3.8.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.9.2020