

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxifloxacin STADA 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg moksifloksasiinia, joka vastaa 436,80 mg moksifloksasiinihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,30 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunainen, pitkänomainen kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 17,6 mm ja leveys noin 6,9 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Moxifloxacin STADA on tarkoitettu seuraavien moksifloksasiinille herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon 18-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Moksifloksasiinia on käytettävä näiden indikaatioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti näiden infektioiden aloitushoitoon suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista tai kun ne eivät ole tehonneet:

- akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien (asianmukaisesti diagnosoitu)
- sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume, lukuun ottamatta vakavia tapauksia
- lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus (eli ylempien synnytyselinten tulehdus, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus), johon ei liity tubo-ovariaalista tai sisäsynnyttimien paisetta.

Ellei moksifloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeaeta* voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 5.1), Moxifloxacin STADA -tabletteja ei suositella yksinomaiseksi hoidoksi lievään tai kohtalaiseen sisäsynnytintulehdukseen, vaan Moxifloxacin STADA tulisi antaa yhdistelmähoitona toisen sopivan bakteerilääkkeen (esim. kefalosporiini) kanssa, koska *Neisseria gonorrhoeaen* resistenssi moksifloksasiinille lisääntyy.

Moxifloxacin STADA -tabletteja voidaan myös käyttää saattamaan loppuun hoitokuuri potilailla, jotka ovat hyötäneet suonensisäisesti aloitetusta moksifloksasiinihoidosta seuraavissa tapauksissa:

- sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa
- vaikeissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa.

Moxifloxacin STADA -tabletteja ei pidä käyttää hoidon aloitukseen iho- ja pehmytkudosinfektioissa tai vaikeassa sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa.

Bakteerilääkkeiden käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus (aikuiset)

Suosittelun annos on yksi 400 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa.

### *Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille eikä pysyvästi dialyysihoitoa tarvitseville potilaille, kuten potilaille, jotka saavat hemodialyysi- tai jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

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

### *Muut erityisryhmät*

Annosta ei tarvitse sovittaa vanhuksille eikä pienipainoisille potilaille.

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Kalvopäällysteinen tabletti on nieltävä kokonaisuutena riittävän nestemäärän kanssa. Tabletit voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta.

### Hoidon kesto

Moxifloxacin STADA 400 mg kalvopäällysteisten tablettien hoitoaikojen tulisi olla seuraavat:

- |  |                  |
|--|------------------|
| - keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen,    | 5-10 vuorokautta |
| keuhkoputkitulehdus mukaan lukien            |                  |
| - sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume   | 10 vuorokautta   |
| - akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti    | 7 vuorokautta    |
| - lievä tai kohtalainen sisäsynnyttötulehdus | 14 vuorokautta   |

Kliinisissä tutkimuksissa käytetty pisin hoitoaika moksifloksasiinia sisältävillä kalvopäällysteisillä tableteilla on ollut 14 vuorokautta.

### *Kak sivaiheinen hoito (laskimonsisäistä hoitoa seuraa suun kautta annettava hoito)*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin kaksivaiheista hoitoa, potilaat siirtyivät laskimonsisäisestä hoidosta suun kautta annettavaan hoitoon 4 vuorokauden kuluessa (sairaalan ulkopuolella saatu pneumonia) tai 6 vuorokauden kuluessa (vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot). Laskimonsisäisen ja suun kautta annettavan hoidon suositeltu kokonaiskesto on sairaalan ulkopuolella saadussa pneumoniassa 7-14 vuorokautta ja vaikeissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa 7-21 vuorokautta.

Suosittelua annosta (400 mg vuorokaudessa) ja hoidettavien käyttöaiheiden mukaisia hoitoaikoja ei saa ylittää.

## 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 kinolonihoitoon 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 moksifloksasiinia on myös vasta-aiheista 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 varoimet**

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 hyöty tulee arvioida ottamalla huomioon Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet -kohdassa esitetyt tiedot, etenkin hoidettaessa vähemmän vakavia infektioita.

##### QTc-ajan pidentyminen ja siihen mahdollisesti liittyvät kliiniset tilat

Moksifloksasiinin on havaittu pidentävän joidenkin potilaiden EKG:n QTc -aikaa. Kliinisissä tutkimuksissa moksifloksasiiniin liittynyt keskimääräinen QTc-ajan pidentyminen EKG:ssa oli  $6 \pm 26$  millisekuntia, 1,4 % verrattuna lähtöarvoon. Koska naisilla on taipumusta pidempään QTc-ajan perusarvoon miehiin verrattuna, he saattavat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Myös iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä lääkkeisiin liittyville QT-ajan muutoksille.

Moksifloksasiinia käyttävien potilaiden on käytettävä veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä varoen (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5).

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin proarytmialle altistava tila (erityisesti naiset ja iäkkäät potilaat), kuten akuutti sydänlihaskemia tai QT-ajan pidentymä, sillä nämä tilat voivat lisätä kammioeräisten rytmihäiriöiden riskiä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian riskiä) ja sydänpysähdyksen riskiä (ks. myös kohta 4.3). QT-pidentymä voi suureta lääkeaineen pitoisuuden suuretessa plasmassa. Siksi suositettua annosta ei saa ylittää.

Jos sydämen rytmihäiriöön sopivia löydöksiä ilmaantuu moksifloksasiinihoidon aikana, on hoito lopetettava ja rekisteröitävä EKG.

##### 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 ensimerkkejä 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 annoksen jälkeen. Jos vakavia yliherkkyysreaktioita ilmaantuu kliinisinä oireina, moksifloksasiinin anto on lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito (kuten sokin hoito).

#### Vakavat maksan toiminnan häiriöt

Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa vaikeaoireinen maksatulehdus on mahdollisesti johtanut maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset) (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin ennen hoidon jatkamista, jos vaikeaoireisen maksasairauden merkkejä ja oireita ilmenee. Näitä ovat mm. nopeasti kehittyvä heikkous, 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 vaihtoehtoisia 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. Lääkettä 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 lihasheikkoutta. Moksifloksasiinihoitoa saavia potilaita on neuvottava 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 käyttäytymiseen, 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 bakteerilääkehoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoito, lopetettava ja aloitettava välittömästi asianmukainen lääketieteellinen hoito. Lisäksi on suoritettava asianmukaiset infektio- ja tartuntatauti-ohjeet tartuntariskin vähentämiseksi. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat vasta-aiheisia potilaille, joille ilmaantuu voimakas ripuli.

#### Myasthenia gravis -potilaat

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen myasthenia gravis -potilaille, sillä 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 fluorokinolonihoito aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteiden 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 vaihtoehtoja 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

Moksifloksasiinia, 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.

#### Valoyliherkkyysoireiden ehkäisy

Kinolonien on todettu aiheuttavan valoyliherkkyysoireita. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että valoyliherkkyyden riski moksifloksasiinia käytettäessä on pienempi kuin muita kinoloneja käytettäessä. Potilaita on kuitenkin syytä neuvota 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 kinolonihoitoa aikana alttiita hemolyyttisille reaktioille. Siksi moksifloksasiinia on käytettävä varoen näille potilaille.

#### Potilaat, joilla on sisäsynnytintulehdus

Potilaille, joilla on komplisoitunut sisäsynnytintulehdus (johon liittyy esim. tubo-ovariaalinen tai sisäsynnyttimien paise) ja joille suoneen annettavaa hoitoa pidetään tarpeellisena, ei suositella hoitoa Moxifloxacin STADA 400 mg kalvopäällysteisillä tableteilla.

Sisäsynnytintulehduksen on voinut aiheuttaa fluorokinolonille resistentti *Neisseria gonorrhoeae*. Siksi tällaisissa tapauksissa moksifloksasiinin kanssa pitäisi antaa toista sopivaa antibioottia (esim.

kefalosporiinia), ellei moksifloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeaeta* voida sulkea pois. Jos kliinistä paranemista ei tapahdu kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoito on arvioitava uudelleen.

#### Potilaat, joilla on vaikea iho- tai pehmytkudosinfektio

Laskimoon annetun moksifloksasiinin kliinistä tehoa ei ole osoitettu vaikeiden palovammainfektioiden, faskiitin tai osteomyeliitin komplisoimien diabeettisten jalkainfektioiden hoidossa.

#### 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 bakteerilääkehoito 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).

#### Aortan aneurysma ja dissekaatio

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 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, Behcet'n tauti, kohonnut verenpaine, tiedossa oleva ateroskleroosi).

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

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Moksifloksasiinin ja muiden mahdollisesti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden additiivista vaikutusta QT-ajan pidentymiseen ei voida sulkea pois. Se voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian, riskiä. Siksi moksifloksasiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista seuraavien lääkkeiden 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
- jotkut mikrobilääkkeet (sakinaviiri, sparfloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini, malarialääkkeet, varsinkin halofantriini)
- tietyt antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- muut (sisapridi, vinkamiini i.v., bepridiili, difemaniili).

Moksifloksasiinia tulee antaa varoen, jos potilas käyttää lääkkeitä, jotka voivat pienentää

kaliumpitoisuuksia (esim. loop- ja tiatsididiureetit, laksatiivit ja peräruiskeet (suuret annokset), kortikosteroidit, amfoterisiini B) tai joihin liittyy kliinisesti merkittävää bradykardiaa.

Kahden- tai kolmenarvoisia kationeja sisältävien valmisteiden ja moksifloksasiinin ottamisen välillä on oltava noin 6 tuntia. Tällaisia valmisteita ovat esim. magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit, didanosini-tabletit, sukralfaatti ja rautaa tai sinkkiä sisältävät valmisteet.

Lääkehiilen antaminen yhdessä suun kautta otettavan 400 mg moksifloksasiinin kanssa esti selvästi moksifloksasiinin imeytymistä ja vähensi sen hyödynnettävyyttä elimistössä yli 80 %. Siksi näiden kahden lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositeta (ellei ole kyse yliannoksen hoidosta, ks. myös kohta 4.9).

Toistuvan annon jälkeen moksifloksasiini suurensi terveiden vapaaehtoisten tutkittavien 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, kuten fluorokinoloneja, makrolideja, tetrasykliineja, sulfametoksatsolin ja trimetopriimin yhdistelmiä ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila vaikuttavat riskitekijöiltä. Tämän vuoksi on usein vaikea arvioida, aiheuttaako infektio vai hoito INR:n (international normalised ratio) häiriön. Varotoimenpiteenä voidaan seurata INR-arvoa tavallista tarkemmin. Oraalisen antikoagulantin annosta on säädettävä tarvittaessa.

Kliinisissä lääketutkimuksissa 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 ruuan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ruuan tai maitotuotteiden kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollinen riski ihmisille on tuntematon. Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3), koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevien eläinten painoa kantavissa nivelissä ja koska palautuvia nivelvaurioita on kuvattu lapsilla, joita on hoidettu 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia moksifloksasiinin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, voivat kuitenkin heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä aiheuttamiensa keskushermostovaikutusten (esim. pyöritys; akuutti, ohimenevä näön menetys, ks. kohta 4.8) vuoksi tai akuutin ja lyhytkestoisen 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 lääketutkimuksissa ilmenneet ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset moksifloksasiinin 400 mg:n (oraalisella ja sekventiaalisella) annolla ilmaantumistiheyden mukaisesti:

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

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\,000$ , < $1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\,000$ , < $1/1\,000$ )	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $\geq 1/10\,000$ )	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Infektiot</b>	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammassien ja emättimen hiivatulehdus				
<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia Leukopenia/t Neutropenia Trombosytopenia Trombosytoosi Veren eosinofilia Protrombiiniajan pitenemä / INR-arvon suureneminen		Suurentunut protrombiinipitoisuus/ INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi Pansytopenia	



<b>Immuunijärjestelmä</b>		Allerginen reaktio (ks. kohta 4.4)	Anafylaksia, mukaan lukien erittäin harvoin henkeä uhkaava sokki (ks. kohta 4.4), Allerginen turvotus / angioedeema (mukaan lukien kurkunpään turvotus, mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)		
<b>Umpieritys</b>				Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	Hypoglykemia Hypoglykeeminen kooma	
<b>Psyykkiset häiriöt *</b>		Ahdistusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaa tunne-elämä Masennus (joka erittäin harvoin johtaa mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin, ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot Delirium	Depersonalisaatio Psykoottiset reaktiot (jotka mahdollisesti johtavat itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin, ks. kohta 4.4)	

<b>Hermosto *</b>	Päänsärky Pyöritys	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (mukaan lukien erittäin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Huimaus Uneliaisuus	Hypestesia Hajuaistimukse n häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatiokyk y (mukaan lukien erityisesti pyörityksestä ja huimauksesta johtuvat kävelyn häiriöt) Kouristukset, mukaan lukien grand mal - kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyv yn häiriö Puheen häiriöt Amnesia Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia	Lisääntynyt tuntoherkkyys	
<b>Silmät *</b>		Näköhäiriöt, mukaan lukien diploopia ja hämärtyneet näkö (erityisesti osana keskushermostore aktioita, ks. kohta 4.4)		Ohimenevä näön menetys (erityisesti osana keskushermostore aktioita, ks. kohdat 4.4 ja 4.7)	
<b>Kuulo ja tasapainoeli n *</b>			Tinnitus Kuulon heikentyminen, mukaan lukien kuurous (yleensä palautuva)		
<b>Sydän</b>	QT -ajan pidentyminen potilailla, joilla on hypokalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4) Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Rasitusrintakipu	Kammiotakyary tmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytkestoinen tajunnanmenety s)	Määrittämättömät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)	
<b>Verisuonisto</b>		Vasodilataatio	Hypertensio Hypotensio	Verisuonitulehdus	

<b>Hengityseli- met, rintakehä ja välikarsina</b>		Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)			
<b>Ruoansulat- use limistö</b>	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatus- kanavan ja vatsan kipu Ripuli	Heikentynyt ruokahalu ja syöminen Ummetus Ruoansulatushäiri- öt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoito on liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembran- oottinen koliitti, erittäin harvoin liittynyt henkeä uhkaaviin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4)		
<b>Maksa ja sappi</b>	Transaminaa- siarvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gammaglutamyyli- transferaasiarvon suureneminen Veren alkalisin fosfataasin arvon suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti (lähinnä kolestaattinen)	Vaikeaoireinen maksatulehdus, joka mahdollisesti johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4)	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		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)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos *</b>		Nivelsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykkykset Lihashyökkäykset	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasnäykkyys Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyyysi

<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Dehydraatio	Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyyppiainesten ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat *</b>		Huonovointisuus (pääasiallisesti voimattomuus tai väsymys) Kiputilat (mukaan lukien selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu) Hikoilu	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).

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin seuraavia haittavaikutuksia, jotka ovat mahdollisia myös moksifloksasiinihoidon aikana: 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Mitään erityisiä hoitotoimenpidesuosituksia mahdollisessa moksifloksasiinin 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 %. Oraalisissa yliannostustapauksissa saattaa lääkehiilen käyttö mahdollisimman pian olla potilaalle hyödyksi, sillä tämä hillitsee moksifloksasiinin systeemisen altistuksen liiallista suurenemista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Moksifloksasiini tehoaa *in vitro* moniin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin patogeeneihin.

Moksifloksasiinin bakterisidinen vaikutus perustuu sen kykyyn estää bakteerien kahta eri topoisomeraasi-II:ta (DNA-gyraasientsyymiä ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, transkriptioon ja korjautumiseen. C8-metoksiryhmän vaikutuksesta lääkkeen teho näyttää lisääntyvän ja grampositiivisten bakteerien resistenttien mutanttien selektio vähenevän verrattuna C8-H-ryhmään. C-7-asemassa oleva suuri bisykloamiiniryhmä estää lääkkeen aktiivisen poistumisen bakteerin sisältä – ilmiö, joka liittyy bakteerin nor A- tai pnr A -geeneihin, jotka ilmentyvät joissakin grampositiivisissa bakteereissa.

Farmakodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että moksifloksasiinin bakterisidinen teho riippuu sen pitoisuudesta. Pienimmät bakterisidiset pitoisuudet (MBC) ovat yleensä samaa suuruusluokkaa kuin pienimmät bakteerien kasvua estävät pitoisuudet (MIC).

#### Vaikutus ihmisen suolistoflooraan

Vapaaehtoisten tutkittavien suolistofloorassa on todettu seuraavia muutoksia suun kautta annetun moksifloksasiinin jälkeen: *Escherichia coli*-, *Bacillus*-, *Enterococcus*-, ja *Klebsiella* -lajien määrät laskivat, samoin kuin anaerobisten *Bacteroides vulgatus*-, *Bifidobacterium*-, *Eubacterium*- ja *Peptostreptococcus* -lajien määrät. *Bacteroides fragilis* -lajin määrä kasvoi. Nämä muutokset palautuivat normaalitasolle kahden viikon kuluessa.

#### Resistenssimekanismit

Ne resistenssimekanismit, jotka inaktivoivat penisilliinien, kefalosporiinien, aminoglykosidien, makrolidien ja tetrasykliinien vaikutuksia, eivät liity moksifloksasiinin antibakteeriseen vaikutukseen. Muut resistenssimekanismit, kuten läpäisevyyden esteet (erityisen tavallisia *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerissa) sekä ulosvirtausmekanismit voivat myös vaikuttaa bakteerin moksifloksasiiniherkkyyteen.

*In vitro* bakteeri muuttuu resistentiksi moksifloksasiinille vaiheittaisen tapahtumaketjun kautta, jossa kohdemutaatiot vaikuttavat bakteerin kahteen eri topoisomeraasi-II:han, eli DNA-gyraasi- ja topoisomeraasi IV -entsyymeihin. Moksifloksasiini on heikko grampositiivisten bakteerien aktiivisten poistomekanismien substraatti.

Ristiresistenssiä on havaittu moksifloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä. Muille fluorokinoloneille resistentit grampositiiviset bakteerit saattavat kuitenkin olla herkkiä moksifloksasiinille, koska moksifloksasiini inhiboi joidenkin grampositiivisten bakteerien topoisomeraasi II:ta ja IV:ää yhtä tehokkaasti.

#### Raja-arvot

EUCAST kliiniset MIC:llä ja estorenkalla määritetyt raja-arvot moksifloksasiinille (10.03.2017):

Organismi	Herkkä	Resistentti
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
koagulaasi-negatiivinen stafylokokki	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 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 ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
Lajista riippumattomat raja-arvot*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

\*Näitä raja-arvoja käytetään vain lajeille, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa tai muita suosituksia ("-" tai huomautus) lajispesifisissä taulukoissa.

### Mikrobiologinen herkkyys

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

<b><u>Yleisesti herkät lajit</u></b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (metisilliinille herkkä) <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>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>"Muut" mikro-organismit</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b><u>Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma</u></b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti) <sup>+</sup>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup>

<i>Klebisella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <sup>+</sup> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b>Luonnostaan resistentit organismit</b>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Kliininen teho on riittävästi osoitettu hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa herkkien kantojen kliinisissä tutkimuksissa. # ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä fluorokinololeille. + Resistenttien kantojen esiintyvyys > 50 % vähintään yhdessä maassa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Moksifloksasiini imeytyy suun kautta annettuna nopeasti ja lähes täydellisesti. Sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 91 %.

Farmakokineetiikka on lineaarista kerta-annosalueella 50–800 mg sekä annokseen 600 mg saakka, kun lääke otetaan kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan. 400 mg:n oraalisen annoksen jälkeen huippupitoisuus 3,1 mg/l saavutetaan 0,5–4 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Kun valmistetta annettiin 400 mg kerran vuorokaudessa, vakaan tilan  $C_{max}$ -pitoisuus plasmassa oli 3,2 mg/l ja  $C_{min}$ -pitoisuus 0,6 mg/l. Vakaassa tilassa mitatut plasman moksifloksasiinipitoisuudet antokertojen välillä ovat noin 30 % suuremmat kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

### Jakautuminen

Moksifloksasiini jakautuu nopeasti ekstravaskulaariseen tilaan. 400 mg:n annoksen jälkeen AUC on 35 mg h/l. 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.

Seuraavat moksifloksasiinin huippupitoisuudet (geometriset keskiarvot) on todettu 400 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen:

Kudos	Pitoisuus	Pitoisuuksien suhde kudoksen ja plasman välillä
Plasma	3,1 mg/l	-
Sylki	3,6 mg/l	0,75–1,3
Rakkulaneste	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Keuhkoputken limakalvo	5,4 mg/kg	1,7–2,1
Keuhkorakkuloiden makrofagit	56,7 mg/kg	18,6–70,0
Epiteeliaalinste	20,7 mg/l	5–7
Poskiontelo	7,5 mg/kg	2,0
Seulalokerosto	8,2 mg/kg	2,1
Nenäpolyypit	9,1 mg/kg	2,6
Interstitiaalinste	1,0 <sup>2</sup> mg/l	0,8–1,4 <sup>2,3</sup>
Synnyttelimet*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>
* yksi 400 mg:n annos suoneen annettuna <sup>1</sup> 10 tuntia annon jälkeen <sup>2</sup> sitoutumattoman aineen pitoisuus <sup>3</sup> 3-36 tuntia annon jälkeen <sup>4</sup> infuusion lopussa		

### Biotransformaatio

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

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

#### Eliminaatio

Moksifloksasiini eliminoiduu plasmasta siten, että keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma 400 mg annoksen jälkeen on 179–246 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 24–53 ml/min, mikä viittaa siihen, että moksifloksasiini imeytyy osittain takaisin munuaistubuluksissa.

400 mg:n annoksen jälkeen virtsasta (noin 19 % annoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena virtsaan, noin 2,5 % M1:na ja noin 14 % M2:na) ja ulosteista (noin 25 % annoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena ulosteisiin, noin 36 % M1:na, ei yhtään M2:na) mitatut ainemäärät muodostavat yhteensä noin 96 % annoksesta.

Moksifloksasiinin antaminen samanaikaisesti ranitidiinin tai probenesidin kanssa ei vaikuta moksifloksasiinin munuaispuhdistumaan.

#### Iäkkäät ja pienikokoiset potilaat

Terveiden vapaaehtoisten, pienikokoistentutkittavien (kuten naisten) ja iäkkäiden tutkittavien lääkepitoisuudet plasmassa ovat suuremmat kuin muiden.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Moksifloksasiinin farmakokineettiset ominaisuudet eivät eroa merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuman arvoon  $> 20 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$  saakka).

Munuaistoiminnan heiketessä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee jopa 2,5-kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on  $< 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ).

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh A, B) tehtyjen tutkimusten perusteella ei ole toistaiseksi mahdollista arvioida, onko heillä farmakokineettisiä eroja verrattuna terveisiin vapaaehtoihin tutkittaviin. Maksan vajaatoimintaan liittyy 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**

Rotilla ja apinoilla on havaittu hematopoeettisen järjestelmän muutoksia (vähäinen punasolujen ja verihytaleiden määrän lasku). Kuten muillakin kinoloneilla, on rotilla, apinoilla ja koirilla todettu maksatoksisuutta (joka on ilmennyt kohonneina maksaentsyymitasoina ja degeneratiivisina vakuoleina). Apinoille on ilmaantunut keskushermostotoksisuutta (kouristuksia). Näitä vaikutuksia todettiin vain suurten moksifloksasiiniannosten tai pitkäaikaisen altistuksen jälkeen.

Moksifloksasiini, kuten muutkin kinolonit, oli genotoksinen *in vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin bakteereja tai nisäkässoluja. Koska nämä vaikutukset voidaan selittää yhteisvaikutuksilla bakteerien gyraasientsyymien kanssa ja suurien pitoisuuksien kyseessä ollessa yhteisvaikutuksilla nisäkässolujen topoisomeraasi II:n kanssa, voidaan genotoksisuudella olettaa olevan kynnyspitoisuus. *In vivo* -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Voidaan siis todeta, että turvallisuusmarginaali potilaskäytössä olevilla



hoitoannoksilla on riittävä. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotille tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

Monet kinolonit ovat fotoreaktiivisia ja voivat aiheuttaa fototoksisia, fotomutageenisia ja fotokarsinogeenisia vaikutuksia. Sen sijaan moksifloksasiinilla ei ole todettu fototoksisia eikä fotogenotoksisia ominaisuuksia laajoissa *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa. Samoissa olosuhteissa muut kinolonit aiheuttivat näitä vaikutuksia.

Suurina pitoisuuksina moksifloksasiini estää kaliumionien kulkua hitaiden kaliumkanavien läpi sydänlihaksessa ja voi siten aiheuttaa QT-ajan pidentymistä. Koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa oraaliset annokset  $\geq 90$  mg/kg (pitoisuudet plasmassa olivat tällöin  $\geq 16$  mg/l) aiheuttivat QT-ajan pidentymistä, mutta eivät rytmihäiriöitä. Vasta käytettäessä hyvin suuria ja toistuvasti annettuja i.v.-annoksia, jotka olivat yli 50 kertaa suurempia kuin ihmisellä käytettävät annokset ( $> 300$  mg/kg), havaittiin palautuvia, ei-fataaleja kammioperäisiä rytmihäiriöitä; tällöin moksifloksasiinin pitoisuus plasmassa oli  $\geq 200$  mg/l eli  $> 40$  kertaa yli terapeuttisen pitoisuuden.

Kinolonien tiedetään aiheuttavan rustovaurioita kasvuvaiheessa olevien eläinten suurissa, painoa kantavissa nivelissä. Pienin oraalinen moksifloksasiiniannos, joka aiheutti niveltoksisia vaikutuksia kasvaville koirille, oli painoon suhteutettuna (mg/kg) neljä kertaa suurempi kuin suositeltu terapeuttinen maksimiannos ihmiselle (400 mg 50 kg:n painoiselle ihmiselle). Tämä annos johti pitoisuuksiin plasmassa, jotka ovat 2–3 kertaa suurempia kuin ne pitoisuudet, jotka saadaan maksimihoitoannoksella.

Rotille ja apinoille tehdyt toksisuustutkimukset (toistuva anto 6 kuukauden ajan) eivät aiheuttaneet silmätoksisuutta. Koirille suuret oraaliset annokset ( $\geq 60$  mg/kg; pitoisuudet plasmassa tällöin  $\geq 20$  mg/l) aiheuttivat muutoksia elektrotinogrammissa ja yksittäistapauksissa retinan atrofiaa.

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 tuoneet esiin merkkejä teratogeenisuudesta tai hedelmällisyyden heikkenemisestä moksifloksasiinin antamisen jälkeen. Vain i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kaniiden sikiöissä, mutta annos oli huomattavan maternotoksinen. Annokset, jotka ihmisellä saavat aikaan terapeuttisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmassa, aiheuttivat apinoille ja kaneille keskenmenojen määrän lisääntymistä. Rotilla todettiin sikiöiden painon laskua, keskenmenojen lisääntymistä, raskausajan vähäistä pidentymistä ja joidenkin uros- ja naaraspuolisten poikasten spontaanin aktiivisuuden lisääntymistä annoksilla, jotka olivat 63-kertaiset suositeltuihin maksimihoitoannoksiin nähden painoon suhteutettuna (mg/kg) ja pitoisuudet plasmassa olivat ihmisten hoitoannoksen mukaiset.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tablettiydin:

Selluloosa, mikrokiteinen

Povidoni K-30

Kroskarmelloosinatrium

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Propyleeniglykoli

Titaanidioksidi (E 171)

Talkki  
Punainen rautaoksidi (E 172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (alumiini/PVC/PVdC-kalvo)

Pakkauskoot: 5, 7, 10, 14, 15 ja 20 kalvopäällysteistä tablettia tai 5 x 1, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 15 x 1, 20 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattuja).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

30213

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.06.2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.02.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.4.2020