

VALMISTEYHTEENVETO

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Avelox 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Kalvopäällysteinen tabletti sisältää 68 mg laktoosimonohydraattia (= 66,56 mg laktoosia) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Haalean punainen, kalvopäällysteinen, pitkänomainen, hieman pyöristetty tabletti, jonka mitat ovat 17 x 7 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä ”M400” ja toisella puolella ”BAYER”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Avelox 400 mg:n tabletit 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 tulee käyttää seuraavien käyttöaiheiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti näihin infektioihin suositelluilla antibiooteilla ei ole asianmukaista:

- Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti
- Keuhkohtaumataudin akuutti pahenemisvaihe, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien

Moksifloksasiinia tulee käyttää seuraavien käyttöaiheiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti näihin infektioihin ensisijaisesti suositelluilla antibiooteilla ei ole asianmukaista tai kun ne eivät ole tehonneet:

- Sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen hoitoon, lukuun ottamatta vakavia tapauksia
- Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus (eli ylempien synnytyselinten tulehdus, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus), johon ei liity tubo-ovariaalia tai sisäsynnyttimien paisetta.

Ellei moksifloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeaeta* voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 5.1), Avelox 400 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella yksinomaiseksi hoidoksi lievään tai kohtalaiseen sisäsynnytintulehdukseen, vaan Avelox tulisi antaa yhdistelmähoitona toisen sopivan bakteerilääkkeen (esim. kefalosporiini) kanssa, koska *Neisseria gonorrhoeae* on lisääntyvässä määrin resistentti moksifloksasiinille.

Avelox 400 mg:n tabletteja voidaan myös käyttää:

- Sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa
- Vaikeissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa

saattamaan loppuun hoitokuuri potilailla, jotka ovat hyötäneet suonensisäisesti aloitetusta moksifloksasiinihoidosta.

Avelox 400 mg:n tabletteja ei pidä käyttää hoidon aloitukseen iho- ja pehmytkudosinfektioissa tai vaikeassa sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa.

Viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

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 hemo- tai pussidialyysipotilaille (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

Lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu riittävästi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (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 lapsille ja nuorille ei ole varmistettu (ks. kohta 4.3).

Antotapa

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

Hoidon kesto

Avelox 400 mg:n kalvopäällysteisten tablettien hoitoaikojen tulisi olla seuraavat:

Kroonisen keuhkohtaumataudin paheneminen	
akuutti pahenemisvaihe mukaan lukien bronkiitti	5–10 vuorokautta
Sairaalan ulkopuolella saatu pneumonia	10 vuorokautta
Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti	7 vuorokautta
Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus	14 vuorokautta

Kliinisissä tutkimuksissa käytetty pisin hoitoaika Avelox 400 mg:n kalvopäällysteisillä tableteilla on ollut 14 vuorokautta.

Kaksivaiheinen 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.

Suosittua annosta (400 mg kerran vuorokaudessa) ei tule ylittää. Käyttöaihekohtaista suositettua hoitoaikaa ei tule ylittää.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys moksifloksasiinille, muille kinoloneille ja kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

- Alle 18-vuotiaat
- Käyttö potilaille, joilla on aiemmin ollut kinolonihoidon liittyvä jännesairaus/jännevaiva.

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

- Synnynnäinen tai varmennettu ei-perinnöllinen QT-ajan pidentyminen
- Elektrolyyttitasapainon häiriötä, 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).

Riittämättömien tietojen vuoksi moksifloksasiinia ei tule käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka C) eikä potilaille, joiden transaminaasiarvot ovat yli viisinkertaisesti suuremmat kuin viitealueen yläraja.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Moksifloksasiinihoidon hyöty tulee punnita tarkoin Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet -kohdassa olevan tiedon valossa, 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 ± 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 iäkkäämmät potilaat voivat olla herkempiä lääkkeisiin liittyville QT-ajan muutoksille.

Veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä saavien potilaiden on käytettävä varoen moksifloksasiinia (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5). Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin proarytmialle altistava tila (erityisesti naiset ja iäkkäämmät potilaat), kuten akuutti sydänlihaskemia tai QT-ajan pidentymä, sillä nämä tilat voivat lisätä kammioperäisten 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 EKG on rekisteröitävä.

Yliherkkyys/allergiset reaktiot

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on esiintynyt fluorokinolonien, myös moksifloksasiinin, ensimmäisen annoksen jälkeen. Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa hengenvaaralliseen sokkiin jopa ensimmäisen annon jälkeen. Jos vakavia 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 tulisi neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin ennen hoidon jatkumista, jos

vaikaoireisen maksasairauden merkkejä ja oireita ilmenee. Näitä ovat mm. nopeasti kehittyvä heikkous, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattinen enkefalopatia. Maksan toimintakokeita/tutkimuksia suositetaan, 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 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.

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.

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 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

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

Antibioottihoitoon liittyvä ripuli mukaan lukien koliitti

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

Lisäksi on suoritettava asianmukaiset infektio- ja tartuntariskien vähentämiseksi. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli.

Myasthenia gravis -potilaat

Moksifloksasiinia tulee käyttää harkiten myasthenia gravis -potilailla, sillä oireet voivat pahentua.

Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehdistusta 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, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroidilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroidilla on vältettävä.

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

Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisienssi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käytön jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (katso kohta 4.8).

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä sydänläppäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänläppäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aneurysman ja dissekaation että sydänläppävuotoa/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcet'n tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasin arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskleroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänläppävuodon/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemisillä kortikosteroidilla.

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

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee akuuttia hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

Potilaat, joilla on munuaissairaus

Munuaissairautta potevien vanhusten on käytettävä moksifloksasiinia varoen, elleivät he kykene nauttimaan riittävästi nesteitä, sillä dehydraatio lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Näköhäiriöt

Jos potilaan näkökyky heikkenee lääkkeen käytön yhteydessä tai ilmaantuu muita silmäoireita, on heti otettava yhteys silmälääkäriin (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.

Valoyliherkkyyksireaktioiden ehkäisy

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

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

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

Potilaat, joilla on sisäsynnytintulehdus

Jos suoneen annettavaa hoitoa pidetään tarpeellisena komplisoituneen sisäsynnytintulehduksen yhteydessä (johon liittyy esimerkiksi tubo-ovariaali tai sisäsynnyttimien paise), hoitoa Avelox 400 mg:n kalvopäällysteisillä tableteilla ei suositella.

Sisäsynnytintulehduksen on voinut aiheuttaa fluorokinolonille resistentti *Neisseria gonorrhoeae*. 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.

Tietyt ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Moksifloksasiinin kliinistä tehoa ei ole osoitettu vaikeiden palovammojen, faskiitin tai osteomyeliitin komplisoimien diabeettisten jalkahaavaumien hoidossa.

Vaikutus biologisten testien (bakteeriviljely) tuloksiin

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

Potilaat, joilla on MRSA-infektioita

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

Lapset

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).

Tietoa apuaineista

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 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 poissulkea. Tämä voi lisätä kammioeräisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian, mahdollisuutta. 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)
- antipsykoottiset lääkkeet (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 tulee antaa varoen, jos potilas käyttää lääkkeitä, jotka voivat vähentää kaliumpitoisuuksia (esim. loop- ja tiatsididiureetit, laksatiivit ja peräruiskeet (suuret annokset), kortikosteroidit, amfoterisiini B) tai joihin liittyy kliinisesti merkittävää bradykardiaa.

Kahden- tai kolmenarvoisia kationeja sisältävien valmisteiden ja moksifloksasiinitablettien ottamisen välillä tulisi olla noin 6 tuntia. Tällaisia valmisteita ovat esim. magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit, didanosinitabletit, sukralfaatti sekä rautaa tai sinkkiä sisältävät valmisteet.

Annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta väheni moksifloksasiinin hyödynnettävyys 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 koehenkilöiden plasman digoksiinin huippupitoisuuksia (C_{max}) noin 30 % vaikuttamatta AUC-arvoon tai jäännöspitoisuuksiin. Erityisiä varotoimenpiteitä ei tarvita, jos potilas käyttää samanaikaisesti digoksiinia.

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

INR-arvon muutokset

Oraalisten antikoagulanttien vaikutuksen voimistumista on todettu useilla potilailla, jotka ovat saaneet bakteerilääkkeitä, kuten flurokinoloneja, makrolideja, tetrasykliineja, sulfonamidin ja trimetopriimin yhdistelmiä ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila ovat riskitekijöitä. Usein on vaikea arvioida, aiheuttaako infektio vai hoito INR:n (international normalised ratio) häiriön. Varotoimenpiteenä voidaan seurata INR-arvoa tavallista useammin. Oraalisen antikoagulantin annosta on säädettävä tarvittaessa.

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

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

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ruoan kanssa, ei liioin 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 ei ole tehty. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, voivat kuitenkin heikentää ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä aiheuttamiensa keskushermostovaikutusten (esim. pyöräytyksen; 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 ilmaantuvuus oli alle 3 %.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet luokitellaan seuraavasti:

- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Infektiot	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammas ja emättimen hiivatulehdus				

Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Veri ja imukudos		Anemia Leukopenia/t Neutropenia Trombocytopenia Trombocytoosi Eosinofilia veressä Protrombiini-ajan pitenemä / INR-arvon suureneminen		Suurentunut protrombiinipitoisuus / INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi Pansytopenia	
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. kohta 4.4)	Anafylaksia, mukaan luettuna erittäin harvoin henkeä uhkaava šokki (ks. kohta 4.4), Allerginen turvotus / angioödeema (mukaan luettuna kurkunpään turvotus, mahdollisesti hengenvaarallinen, ks. kohta 4.4)		
Umpieritys				Diureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	Hypoglykemia Hypoglykeeminen kooma	

Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Psyykkiset häiriöt*		Ahdistus-reaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaata tunne-elämä Depressio (erittäin harvoin) päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritykset, ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot Delirium	Depersonalisaatio Psykoottiset reaktiot (päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritykset, ks. kohta 4.4)	
Hermosto*	Päänsärky Pyöritys	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (mukaan lukien erittäin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Huimaus Uneliaisuus	Hypestesia Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatio-kyky (mukaan lukien kävelyn häiriöt pääasiassa pyörityksestä ja huimauksesta johtuen) Kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyvyn häiriö Puheen häiriöt Amnesia Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia	Hyperestesia	

Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Silmät*		Näköhäiriöt mukaan lukien diplopia ja hämärtynyt näkö (eritoten osana keskushermosto-reaktioita, ks. kohta 4.4)	Fotofobia	Ohimenevä näön menetys (erityisesti osana keskushermosto-reaktioita, ks. kohdat 4.4 ja 4.7) Uveiitti ja molemminpuoleinen akuutti iiriksen transilluminaatio (ks. kohta 4.4)	
Kuulo ja tasapainoelin*			Tinnitus Kuulon heikentyminen, mukaan lukien kuurous (yleensä palautuva)		
Sydän**	QT-ajan pitenemä potilailla joilla on hypokalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	QT-ajan pitenemä (ks. kohta 4.4) Sydämen-tykytys Takykardia Eteisvärinä Angina pectoris	Kammiotaky-arytmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytkestoinen tajunnanmenetys)	Määrittämättömät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)	
Verisuonisto**		Vasodilataatio	Hypertensio Hypotensio	Verisuonitulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu Ripuli	Heikentynyt ruokahalu ja vähemmän syöminen Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoito on liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembraanoinen koliitti, erittäin harvoin liittynyt hengenvaarallisiin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4)		

Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Maksa ja sappi	Transaminaasi-arvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gammaglutamyylitransferaasi-arvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Ikterus Hepatiitti (voittopuolisesti kolestaattinen)	Vaikeaoireinen maksatulehdus, joka mahdollisesti johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Bulloosinen ihoreaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykkäykset Lihasheikkous	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihaspöyryisyys Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Dehydraatio	Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyppiaineiden ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		

Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*		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).

** Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (katso kohta 4.4).

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin seuraavia haittavaikutuksia, jotka ovat mahdollisia myös moksifloksasiinihoidon aikana: kohonnut kallonsisäinen paine (mukaan lukien aivojen pseudotuumori), ohimenevä näön menetys, 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

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 hyödynnettävyyden liiallista suurenemista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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, kopioitumiseen, korjautumiseen ja uudelleenjärjestäytymiseen. C8-metoksiryhmän vaikutuksesta lääkkeen teho näyttää lisääntyvän ja grampositiivisten bakteerien resistenttien mutanttien selekoituminen vähenevän verrattuna C8-H-ryhmään. C-7 asemassa oleva kookas bisykloamiiniryhmä estää lääkkeen aktiivisen poistumisen bakteerin sisältä – ilmiö, joka liittyy bakteerin *nor A*- tai *pmr A*-geeneihin jotka ilmestyvät 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 koehenkilöiden suolistofloorassa on todettu seuraavia muutoksia suun kautta annetun moksifloksasiinin jälkeen: *Escherichia coli* -, *Bacillus* -, *Enterococcus* -, ja *Klebsiella*-lajien määrät laskivat, samoin kuin anaerobien *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 antibakteerivaikutukseen. Muut resistenssimekanismit, kuten läpäisevyyden esteet (erityisen tavallisia *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerissa) sekä ulosvirtausmekanismit voivat myös vaikuttaa bakteerin moksifloksasiinierkkyyteen.

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 (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-	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

arvot*		
* Lajista riippumattomat raja-arvot on määritetty pääasiassa farmakokineettisen / farmakodynaamisen tiedon perusteella ja ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-arvojen jakaumista. Niitä käytetään vain lajeille, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa. Niitä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lajeilla, joilla tulkintarajat määritetään myöhemmin.		

Mikrobiologinen herkkyys

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

Yleisesti herkät lajit
<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. "Muut" mikro-organismit <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> *
Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti) ⁺
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Luonnostaan resistentit organismit

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

Pseudomonas aeruginosa

*Kliininen teho on osoitettu hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa tyydyttävällä varmuudella herkissä kannoissa kliinisissä tutkimuksissa.

ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä fluorokinoleille.

+ Resistenttien kantojen esiintyvyys > 50 % vähintään yhdessä maassa.

5.2 Farmakokineetiikka

Absorptio ja biologinen hyötyosuus

Moksifloksasiini imeytyy suun kautta annettuna nopeasti ja lähes täydellisesti maha-suolikanavasta. 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 saadaan huippupitoisuudet 3,1 mg/l 0,5–4 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Vakaassa tilassa C_{max} - ja C_{min} -pitoisuudet plasmassa (400 mg kerran vuorokaudessa) olivat 3,2 ja 0,6 mg/l. Vakaassa tilassa mitatut plasman moksifloksasiinipitoisuudet antokertojen välillä ovat noin 30 % suuremmat kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

Distributio

Moksifloksasiini jakautuu nopeasti ekstravaskulaariseen tilaan. 400 mg:n annoksen jälkeen AUC on $35 \text{ m} \cdot \text{gh/l}$. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (Vss) 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 400 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen:

Kudos	Pitoisuus (p.o.)	Pitoisuuksien suhde kudoksen ja plasman välillä (p.o.)
Plasma	3,1 mg/l	--
Sylki	3,6 mg/l	0,75–1,3
Rakkulaneste	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Keuhkoputken limakalvo	5,4 mg/kg	1,7–2,1
Keuhkorakkuloiden makrofagit	56,7 mg/kg	18,6–70,0
Epiteliaalineneste	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
Interstitiaalineneste	1,0 ² mg/l	0,8–1,4 ^{2,3}
Synnyttelinelimet*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* yksi 400 mg:n annos suoneen annettuna
¹ 10 tuntia annon jälkeen
² sitoutumattoman aineen pitoisuus
³ 3–36 tuntia annon jälkeen
⁴ 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.

Faasi I kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu metabolisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden

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

Eliminoituminen

Moksifloksasiini eliminoituu 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 ranitidiiniin tai probenesidin kanssa ei vaikuta moksifloksasiinin munuaispuhdistumaan.

Vanhukset ja pienikokoiset potilaat

Vapaaehtoisten, terveiden pienikokoisten koehenkilöiden (kuten naisten) ja vanhusten lääkepitoisuudet plasmassa ovat suuremmat kuin muiden.

Munuaisten vajaatoiminta

Moksifloksasiinin farmakokineettiset ominaisuudet eivät eroa merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuman arvoon > 20 ml/min/1,73 m² saakka).

Munuaistoiminnan heiketessä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee jopa 2,5-kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla on havaittu hematopoeettisen järjestelmän muutoksia (vähäinen punasolujen ja verihiutaleiden määrän lasku). Kuten muillakin kinoloneilla, on rotilla, apinoilla ja koirilla todettu maksatoksisuutta (mikä 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 vaikutuksilla bakteerien gyraasientsyymiin ja - suurilla pitoisuuksilla - vaikutuksilla nisäkässolujen topoisomeraasi II:een, 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 ≥ 90 mg/kg (pitoisuudet plasmassa olivat tällöin ≥ 16 mg/l) aiheuttivat QT-ajan pidentymistä, mutta eivät rytmihäiriötä. 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 kammiooperäisiä rytmihäiriötä; tällöin moksifloksasiinin pitoisuus plasmassa oli ≥ 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 neljä kertaa suurempi suhteutettuna painoon (mg/kg) kuin suositettu 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 maksimihoidoannoksella.

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

Rotille, kaneille ja apinoille tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella moksifloksasiini kulkeutuu istukan läpi. Rotilla (per os ja i.v.) ja apinoilla (per os) tehdyt tutkimukset eivät tuoneet esiin merkkejä teratogeenisuudesta tai hedelmällisyyden heikkenemisestä moksifloksasiinia annettaessa. 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 antavat terapeuttisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmaan, aiheuttivat apinoille 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 kertaa niin suuria kuin suositetut ihmisen maksimihoidoannokset suhteutettuna painoon (mg/kg).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Polyproeeni/alumiini- ja polyvinyylidikloridi/polyvinyliideenidikloridi/alumiini-läpipainopakkaukset

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Alumiini/alumiini-foliopakkaukset

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pahvikotelo, joka sisältää värittömiä läpinäkyviä tai valkoisia ja läpinäkymättömiä polypropeenialumiini-läpipainopakkauksia tai värittömiä läpinäkyviä polyvinyylidikloridi/polyvinyliideenidikloridi/alumiini-läpipainopakkauksia:

Pakkaukset: 5, 7 ja 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Sairaalapakkaukset: 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10) kalvopäällysteistä tablettia sekä 80 (5x16) tai 100 (10x10) kalvopäällysteistä tablettia käärepakkauksessa.

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus, pakkauskoost 1 tabletti ulkopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole kaupan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG, 51368 Leverkusen, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

14567

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.1999/12.02.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.10.2020