VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxifloxacin Orion 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 19,4 x 7,8 mm ja paksuus 5,8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Moxifloxacin Orion 400 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu seuraavien moksifloksasiinille herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon vähintään 18-vuotiaille potilaille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1):

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu):
  Jos potilaalla on akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti, Moxifloxacin Orion 400 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
- keuhkoahtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien:
  Jos potilaalla on keuhkoahtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien, Moxifloxacin Orion 400 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
- sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume, pois lukien vaikeat tapaukset
- lievä tai keskivaikea sisäsynnytintulehdus (eli ylempien synnytyselinten tulehdus, myös munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus), johon ei liity tubo-ovariaalista tai lantion alueen paisetta.

Moxifloxacin Orion 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella käytettäväksi yksinään lievän tai keskivaikean sisäsynnytintulehduksen hoitoon, jos moksifloksasiinille vastustuskykyistä *Neisseria gonorrhoeae* -infektiota ei voida poissulkea (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Moxifloxacin Orion tulisi tällöin antaa yhdessä toisen sopivan bakteerilääkkeen (esim. kefalosporiinin) kanssa, koska *Neisseria gonorrhoeaen* resistenssi moksifloksasiinille lisääntyy.

Moxifloxacin Orion 400 mg kalvopäällysteisillä tableteilla voidaan saattaa loppuun myös seuraavien käyttöaiheiden hoitokuuri, jos potilaan tila on kohentunut aluksi laskimoon annetulla moksifloksasiinihoidolla:

- sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume
- komplisoituneet iho- tai pehmytkudosinfektiot.

Moxifloxacin Orion 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa käyttää hoidon aloitukseen iho- tai pehmytkudosinfektioissa eikä vaikeassa sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa.

Bakteerilääkkeiden käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus (aikuiset)

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

Heikentynyt munuaisten/maksan toiminta

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

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

Muut erityisryhmät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai pienipainoisille potilaille.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Kalvopäällysteinen tabletti on nieltävä kokonaisena riittävän nestemäärän kanssa. Tabletin voi ottaa ateria-ajoista riippumatta.

Hoidon kesto

Moxifloxacin Orion 400 mg kalvopäällysteisillä tableteilla annettavan hoidon kesto:

Keuhkoahtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien	5–10 vrk
Sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume	10 vrk
Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti	7 vrk
Lievä tai keskivaikea sisäsynnytintulehdus	14 vrk

Kalvopäällysteisiä moksifloksasiinitabletteja on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa pisimmillään 14 vuorokauden hoidossa.

Sekventiaalinen hoito (aluksi laskimoon, sitten suun kautta)

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

Suositeltua annosta (400 mg kerran vuorokaudessa) ja hoidettavan käyttöaiheen mukaista hoidon kestoa ei saa ylittää.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- alle 18 vuoden ikä
- aiempi kinolonihoitoon liittynyt jännesairaus/-vaiva.

Sekä prekliinisissä että ihmisille tehdyissä tutkimuksissa on todettu sydämen elektrofysiologisia muutoksia QT-ajan pidentymisenä moksifloksasiinin annon jälkeen. Lääketurvallisuusnäkökohtien vuoksi moksifloksasiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on
- synnynnäinen tai varmennettu ei-perinnöllinen QT-ajan pidentyminen
- elektrolyyttitasapainon häiriöitä, erityisesti hoitamaton hypokalemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- aiemmin esiintyneitä oireisia sydämen rytmihäiriöitä.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

<u>Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset</u>

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 yheyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

<u>QT_c-ajan pidentyminen ja mahdollisesti QT_c-ajan pidentymiseen liittyvät kliiniset tilat</u>

Moksifloksasiinin on havaittu pidentävän joidenkin potilaiden EKG:n QT_c-aikaa. Kliinisissä tutkimuksissa moksifloksasiiniin liittynyt keskimääräinen QT_c-ajan pidentyminen EKG:ssä oli 6 ± 26 millisekuntia, 1,4 % verrattuna lähtöarvoon. Koska naisilla on taipumusta pidempään QT_c-ajan perusarvoon miehiin verrattuna, he saattavat olla herkempiä QT_c-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 sydänlihasiskemia 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-ajan pidentymä voi suureta lääkeaineen pitoisuuden suuretessa plasmassa. Siksi suositettua annosta ei saa ylittää.

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

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 käyttämisen jälkeen. 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 4.8).

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 tai dissekaation että sydänläppävuotoa/läppäinsuffisienssia (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers–Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti) tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasun arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskelroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänläppävuodon/läppäinsuffienssia (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

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

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

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

Yliherkkyys / allergiset reaktiot

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

Vaikeat maksasairaudet

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

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

Vaikeat ihoreaktiot

Moksifloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN, joka tunnetaan myös nimellä Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), 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, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, moksifloksasiinihoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen.

Kouristuksille alttiit potilaat

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

Perifeerinen neuropatia

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

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

Antibioottihoitoon liittyvä ripuli, myös koliitti

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

Potilaat, joilla on *myasthenia gravis*

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

Jännetulehdus ja jännerepeämä

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

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

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

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

Näköhäiriöt

Jos potilaan näkökyky heikkenee tai hänelle ilmaantuu muita silmään kohdistuvia vaikutuksia, on heti konsultoitava silmälääkäriä (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.

Valoherkkyysreaktioiden ehkäisy

Kinolonien on osoitettu aiheuttavan valoherkkyysreaktioita. Tutkimusten mukaan valoherkkyyden riski on kuitenkin pienempi moksifloksasiinin kuin muiden kinolonien käytössä. Potilasta on silti kehotettava välttämään moksifloksasiinihoidon aikana altistusta sekä UV-säteilylle että laajoille ihoalueille kohdistuvalle ja/tai voimakkaalle auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

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

Potilaat, joilla on sisäsynnytintulehdus

Moxifloxacin Orion 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella potilaalle, jolla on komplisoitunut sisäsynnytintulehdus (johon liittyy esim. tubo-ovariaalinen tai lantion alueen paise) ja jolle hoitoa laskimoon pidetään tarpeellisena.

Sisäsynnytintulehduksen aiheuttajana voi olla fluorokinolonille vastustuskykyinen *Neisseria gonorrhoeae*. Siksi empiirisen moksifloksasiinin kanssa pitäisi tällöin antaa toista sopivaa antibioottia (esim. kefalosporiinia), jollei moksifloksasiinille vastustuskykyistä *Neisseria gonorrhoeae* -infektiota

voida poissulkea. Jos potilaan tila ei ole kliinisesti kohentunut kolmen hoitovuorokauden jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

Potilaat, joilla on tiettyjä komplisoituneita iho- tai pehmytkudosinfektioita

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

Vaikutus biologisiin testeihin

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

Potilaat, joilla on MRSA-infektio

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

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Moksifloksasiinin ja muiden mahdollisesti QT_c-aikaa pidentävien lääkkeiden additiivista vaikutusta QT-aikaan ei voida poissulkea. Tämä vaikutus voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian, mahdollisuutta. Siksi moksifloksasiini on vasta-aiheinen potilaille, joita hoidetaan jollakin seuraavista lääkkeistä (ks. myös kohta 4.3):

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

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

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

Aktiivihiilen antaminen samanaikaisesti suun kautta otettavan 400 mg:n moksifloksasiiniannoksen kanssa esti selvästi moksifloksasiinin imeytymistä ja vähensi sen systeemistä hyötyosuutta yli 80 %.

Siksi näiden kahden lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella (paitsi yliannostuksen hoitoon, ks. myös kohta 4.9).

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

Diabeetikoilla tehdyissä tutkimuksissa suun kautta annetun moksifloksasiinin ja glibenklamidin samanaikainen anto pienensi plasman glibenklamidin huippupitoisuutta noin 21 %. Glibenklamidin ja moksifloksasiinin yhdistelmä voi teoriassa aiheuttaa lievää, ohimenevää hyperglykemiaa. Glibenklamidilla havaitut farmakokineettiset muutokset eivät kuitenkaan vaikuttaneet farmakodynaamisiin muuttujiin (veren glukoosi- ja insuliinipitoisuudet). Moksifloksasiinin ja glibenklamidin välillä ei siten ole havaittu kliinisesti merkityksellistä yhteisvaikutusta.

INR-arvon muutokset

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

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

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

Yhteisvaikutus ruoan kanssa

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole arvioitu. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Moksifloksasiinia ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3), koska fluorokinolonien on kokeissa todettu suurentavan rustovaurioriskiä vielä kasvavien eläinten painoa kannattelevissa nivelissä ja koska korjaantuvia nivelvaurioita on kuvattu tiettyjä fluorokinoloneja saaneilla lapsilla.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kaikissa (suun kautta ja sekventiaalisesti annettavalla) 400 mg:n moksifloksasiiniannoksella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheyksittäin.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti:
- Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)
- Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjes-telmä-luokka	**Yleinen**	**Melko harvinainen**	**Harvinainen**	**Hyvin harvinainen**	**Tuntematon**
Infektiot	Vastustusky-kyisten bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. suun sammas ja emättimen hiivatulehdus				
Veri ja imukudos		Anemia Leukopenia(t) Neutropenia Trombosytope-nia Trombosytemia Veren eosinofilia Protrombiiniaja n piteneminen / INR-arvon suureneminen		Protrombiini-pitoisuuden suureneminen / INR-arvon pieneneminen Agranulosy-toosi Pansytopenia	
Immuuni-järjestel-mä		Allerginen reaktio (ks. kohta 4.4)	Anafylaksi, myös henkeä uhkaava sokki joissakin hyvin harvinaisissa		

			tapauksissa (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus / angioedeema (myös kurkunpään turvotus, mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)		
Umpieritys				Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	Hypoglykemia Hypoglykeeminen kooma	
Psyykkiset häiriöt*		Ahdistuneisuusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaa tunne-elämä Masennus (joka joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa voi aiheuttaa itsetuhoista käyttäytymistä, kuten itsemurha-ajatuksia tai itsemurha-yrityksiä, ks. kohta 4.4) Aistiharha Delirium	Depersonalisaatio Psykoottiset reaktiot (jotka mahdollisesti aiheuttavat itsetuhoista käyttäytymistä, kuten itsemurha-ajatuksia tai itsemurhayrityksiä, ks. kohta 4.4)	
Hermosto*	Päänsärky Huimaus	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (myös ageusia joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Kiertohuimaus Uneliaisuus	Hypestesia Hajuaistin häiriöt (myös anosmia) Epänormaalit unet Koordinaatiokyvyn heikkeneminen (myös erityisesti heite- tai kiertohuimauksesta johtuvat kävelyn häiriöt) Kouristukset, myös grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4)	Hyperestesia	

			Keskittymiskyvyn häiriintyminen Puheen häiriöt Muistinmenetys Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia		
Silmät*		Näköhäiriöt, myös kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen (erityisesti keskushermostoon liittyvien reaktioiden yhteydessä, ks. kohta 4.4)	Fotofobia	Ohimenevä näönmenetys (erityisesti keskushermostoon liittyvien reaktioiden yhteydessä, ks. kohdat 4.4 ja 4.7) Uveiitti ja molemminpuoleinen akuutti iiriksen transilluminaatio (ks. kohta 4.4)	
Kuulo ja tasapainoelin*			Tinnitus Kuulon heikkeneminen, myös kuurous (yleensä korjaantuva)		
Sydän**	QT-ajan pitenemä potilailla, joilla on hypokalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	QT-ajan pitenemä (ks. kohta 4.4), Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Rasitusrintakipu	Kammiotakyarytmiat 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 (myös astmaattiset tilat)			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kivut Ripuli	Ruokahalun heikkeneminen ja syömisen väheneminen Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (myös pseudomembranoottinen koliitti, johon on		

		Amylaasiarvon suureneminen	joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa liittynyt henkeä uhkaavia komplikaatioita, ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi	Transaminaasi-arvojen suureneminen	Maksan toiminnan heikkeneminen (myös LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Glutamyyli-transferaasi-arvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti (lähinnä kolestaattinen)	Nopeasti alkava ja vaikeaoireinen maksatuleh-dus, josta voi seurata henkeä uhkaava maksan vajaatoiminta (myös kuolema, ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalai-nen kudos		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Rakkulaiset ihoreaktiot, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaali-nen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)	Akuutti yleistynyt eksantema-toottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosino-fiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), toisto-punoittuma, valo-yliherkkyys-reaktiot (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sideku-dos*		Nivelkipu Lihaskipu	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnykäykset Lihasheikkous	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasjäykkyys *Myasthenia gravis* -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	Rabdo-myolyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Elimistön kuivuminen	Munuaistoimin-nan heikkeneminen (myös veren ureatyppi-[BUN] ja kreatiniini-		

			pitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*		Sairaudentunne (pääasiallisesti voimattomuus tai uupumus) Kiputilat (myös 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 ilmoitettu joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa seuraavia haittavaikutuksia, joita voi ilmetä myös moksifloksasiinihoidon aikana: kohonnut kallonsisäinen paine (mukaan lukien aivojen pseudotuumori), hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Moksifloksasiini tehoaa *in vitro* moniin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin taudinaiheuttajiin. Moksifloksasiinin bakterisidinen vaikutus perustuu sen kykyyn estää bakteerien molempia topoisomeraasi-II-entsyymejä (DNA-gyraasia ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, transkriptioon ja korjaamiseen. C8-metoksiryhmän vaikutuksesta lääkkeen teho näyttää lisääntyvän ja grampositiivisten bakteerien vastustuskykyisten mutaatioiden valikoituminen vähenevän verrattuna C8-H-ryhmään. C-7-kohdassa sijaitseva suuri bisykloamiinisubstituentti estää aktiivista ulospumppausta (effluksi), joka liittyy tietyissä grampositiivisissa bakteereissa ilmentyviin *norA*- tai *pmrA*-geeneihin.

Farmakodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että moksifloksasiinin bakterisidinen vaikutus on sidoksissa sen pitoisuuteen. Pienimpien bakterisidisten pitoisuuksien (MBC) on todettu olevan samaa luokkaa kuin pienimpien bakteerien kasvua estävien pitoisuuksien (MIC).

Vaikutus ihmisen suolistoflooraan

Suun kautta otetun moksifloksasiinin on todettu muuttavan tutkittavien suolistoflooraa seuraavasti: *Escherichia coli*-, *Bacillus*-, *Enterococcus*-, ja *Klebsiella*-lajien määrät pienenivät, samoin kuin anaerobisten *Bacteroides vulgatus*-, *Bifidobacterium*-, *Eubacterium*- ja *Peptostreptococcus*-lajien määrät. *Bacteroides fragilis* -lajin määrä kasvoi. Nämä muutokset korjaantuivat normaalitasolle kahdessa viikossa.

Resistenssimekanismi

Ne resistenssimekanismit, jotka inaktivoivat penisilliinien, kefalosporiinien, aminoglykosidien, makrolidien ja tetrasykliinien vaikutuksia, eivät heikennä moksifloksasiinin antibakteerista vaikutusta. Muut resistenssimekanismit, kuten läpäisevyyden esteet (tavallisia *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerissa) sekä ulospumppausmekanismit, voivat myös vaikuttaa bakteerin moksifloksasiiniherkkyyteen.

Bakteeri muuttuu vastustuskykyiseksi moksifloksasiinille *in vitro* asteittain bakteerin kummassakin topoisomeraasi-II-entsyymissä (eli DNA-gyraasissa ja topoisomeraasi IV:ssä) tapahtuvien kohdemutaatioiden kautta. Moksifloksasiini on grampositiivisten organismien aktiivisten ulospumppausmekanismien heikko substraatti.

Moksifloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä on ristiresistenssiä. Muille fluorokinoloneille vastustuskykyiset grampositiiviset bakteerit saattavat kuitenkin olla herkkiä moksifloksasiinille, koska moksifloksasiini estää joidenkin grampositiivisten bakteerien topoisomeraasi II:ta ja IV:ää yhtä tehokkaasti.

Raja-arvot

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

Organismi	**Herkkä**	**Resistentti**
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

	≥ 22 mm	< 22 mm
Streptococcus ryhmät A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
M. catarrhalis	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Lajista riippumattomat raja-arvot*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Lajista riippumattomat raja-arvot on määritetty pääasiassa farmakokineettisten / farmakodynaamisten tietojen perusteella, ja ne ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-arvojen jakaumista. Niitä käytetään vain lajeille, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa. Niitä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lajeilla, joilla tulkintarajat määritetään myöhemmin.		

Mikrobiologinen herkkyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten tiedot paikallisesta resistenssitilanteesta ovat toivottavia, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infektioissa kyseenalaiseksi, on tarvittaessa neuvoteltava asiantuntijan kanssa.

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus** (metisilliinille herkkä) *Streptococcus agalactiae* (ryhmä B) *Streptococcus milleri* -ryhmä* (*S. anginosus, S. constellatus* ja *S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (ryhmä A) *Streptococcus viridans* -ryhmä (*S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus*)
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae** *Haemophilus parainfluenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Anaerobiset mikro-organismit *Fusobacterium* spp. *Prevotella* spp.
”Muut” mikro-organismit *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Chlamydia trachomatis** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma genitalium* *Mycoplasma hominis* *Mycoplasma pneumoniae**
Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus* (metisilliinille resistentti)[+]
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli**[#]

*Klebsiella pneumoniae**[#] *Klebsiella oxytoca* *Neisseria gonorrhoeae**[+] *Proteus mirabilis**
Anaerobiset mikro-organismit *Bacteroides fragilis** *Peptostreptococcus* spp.*
Luonnostaan resistentit organismit
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit *Pseudomonas aeruginosa*
*Teho herkkiä kantoja vastaan on osoitettu tyydyttävästi hyväksyttyjä kliinisiä käyttöaiheita koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. [#]Antibiootteja pilkkovia entsyymejä (ESBL) tuottavat kannat ovat yleensä resistenttejä fluorokinoloneille [+]Resistenttien kantojen esiintyvyys > 50 % vähintään yhdessä maassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Suun kautta otettu moksifloksasiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 91 %.

Farmakokinetiikka on lineaarista kerta-annosalueella 50–800 mg sekä annokseen 600 mg saakka, kun lääke otetaan kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan. Suun kautta otetun 400 mg:n annoksen jälkeen huippupitoisuus 3,1 mg/l saavutetaan 0,5–4 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Vakaassa tilassa (400 mg kerran vuorokaudessa) huippupitoisuus plasmassa oli 3,2 mg/l ja pienin pitoisuus 0,6 mg/l. Vakaassa tilassa altistus antokertojen välillä on noin 30 % suurempi kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Moksifloksasiini jakautuu verisuonten ulkopuoliseen tilaan nopeasti. 400 mg:n annoksen jälkeen mitattu 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 % lääkeaineen pitoisuudesta riippumatta. Moksifloksasiini sitoutuu pääasiassa seerumin albumiiniin.

Seuraavat huippupitoisuudet (geometrinen keskiarvo) mitattiin, kun moksifloksasiinia annettiin 400 mg kerta-annoksena suun kautta:

Kudos	**Pitoisuus**	**Pitoisuuden suhdeluku kudoksen ja plasman välillä**
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
Epiteelineste	20,7 mg/l	5–7
Poskiontelo	7,5 mg/kg	2,0
Seulalokerot	8,2 mg/kg	2,1
Nenäpolyypit	9,1 mg/kg	2,6

Interstitiaalineste	1,0[2] mg/l	0,8–1,4[2,3]
Naisen sukupuolielimet*	10,2[4] mg/kg	1,72[4]

* 400 mg:n kerta-annos laskimoon
[1] 10 tuntia annon jälkeen
[2] sitoutumattoman aineen pitoisuus
[3] 3–36 tuntia annon jälkeen
[4] infuusion lopussa

Biotransformaatio

Moksifloksasiini metaboloituu vaiheen II biotransformaation kautta ja erittyy munuaisteitse ja sappeen/ulosteisiin sekä muuttumattomana lääkeaineena että sulfaattiyhdisteenä (M1) ja glukuronidina (M2). M1 ja M2 ovat ainoat ihmiselle merkitykselliset metaboliitit, ja ne molemmat ovat mikrobiologisesti inaktiivisia.

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

Eliminaatio

Moksifloksasiini eliminoituu plasmasta siten, että keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 tuntia. 400 mg:n annoksen jälkeen keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma on 179–246 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 24–53 ml/min, mikä viittaa moksifloksasiinin osittaiseen takaisin imeytymiseen munuaistiehyistä.

400 mg:n annoksen jälkeen yhteensä noin 96 % annoksesta mitataan virtsasta (noin 19 % muuttumattomana lääkeaineena, noin 2,5 % M1:nä ja noin 14 % M2:na) ja ulosteista (noin 25 % muuttumattomana lääkeaineena, noin 36 % M1:na, ei yhtään M2:na).

Moksifloksasiinin anto samanaikaisesti ranitidiinin tai probenesidin kanssa ei vaikuta kanta-aineen munuaispuhdistumaan.

Iäkkäät ja pienipainoiset potilaat

Määritysten mukaan plasman lääkepitoisuus on terveillä pienipainoisilla tutkittavilla (kuten naisilla) ja iäkkäillä tutkittavilla suurempi kuin muilla.

Heikentynyt munuaistoiminta

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

Heikentynyt maksan toiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla on havaittu vaikutuksia hematopoieettiseen järjestelmään (punasolu- ja verihiutalemäärien lievä pieneneminen). Muiden kinolonien tavoin moksifloksasiinin on todettu olevan rotille, apinoille ja koirille maksatoksinen (maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja vakuolien degeneraatio). Apinoille on ilmaantunut keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta (kouristuksia). Näitä vaikutuksia todettiin vain suuriannoksisen tai pitkäaikaisen moksifloksasiinihoidon jälkeen.

Muiden kinolonien tavoin moksifloksasiini oli genotoksinen bakteereilla tai nisäkässoluilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa. Koska nämä vaikutukset selittyvät yhteisvaikutuksella bakteerien gyraasientsyymin kanssa ja – suurien pitoisuuksien yhteydessä – yhteisvaikutuksella nisäkässolujen topoisomeraasi II:n kanssa, voidaan genotoksisuudella olettaa olevan kynnyspitoisuus. *In vivo* -tutkimuksissa ei saatu viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytetyt moksifloksasiiniannokset olivat hyvin suuria. Turvallisuusmarginaali potilaskäytössä olevilla hoitoannoksilla on siten riittävä. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotilla tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

Monet kinolonit ovat fotoreaktiivisia ja voivat aiheuttaa fototoksisia, fotomutageenisia ja fotokarsinogeenisia vaikutuksia. Moksifloksasiinilla ei kuitenkaan ole todettu fototoksisia eikä fotogenotoksisia ominaisuuksia laajoissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Samoissa olosuhteissa muilla kinoloneilla oli näitä vaikutuksia.

Suuret moksifloksasiinipitoisuudet estävät sydänlihaksen delayed rectifier -kaliumkanavien nopeaa komponenttia ja voivat siten pidentää QT-aikaa. Koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa suun kautta annettu annos ≥ 90 mg/kg (pitoisuus plasmassa tällöin ≥ 16 mg/l) pidensi QT-aikaa, mutta ei aiheuttanut rytmihäiriöitä. Korjautuvia, ei-kuolemaan johtaneita kammioperäisiä rytmihäiriöitä havaittiin vasta, kun annos laskimoon oli hyvin suuri ja kumulatiivinen, yli 50 kertaa suurempi kuin ihmiselle käytettävä annos (> 300 mg/kg), jolloin pitoisuus plasmassa oli ≥ 200 mg/l (> 40 kertaa suurempi kuin hoitopitoisuus).

Kinolonien tiedetään vaurioittavan vielä kasvavien suurten nivelten rustoa. Pienin suun kautta annettu moksifloksasiiniannos, joka oli toksinen nuorten koirien nivelille, oli painoon suhteutettuna (mg/kg) neljä kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäishoitoannos (400 mg 50 kg:n painoiselle ihmiselle). Tämä annos tuotti plasmassa pitoisuuden, joka oli 2–3 kertaa suurempi kuin enimmäishoitoannoksella saavutettava pitoisuus.

Rotilla ja apinoilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (toistuva anto enintään 6 kuukauden ajan) ei osoitettu silmätoksisuuden riskiä. Koirille suun kautta annettu suuri annos (≥ 60 mg/kg; pitoisuus plasmassa tällöin ≥ 20 mg/l) aiheutti elektroretinogrammin muutoksia ja yksittäistapauksissa silmän verkkokalvon surkastumista.

Rotilla, kaniineilla ja apinoilla tehdyt lisääntymistutkimukset osoittavat, että moksifloksasiini läpäisee istukan. Rotilla (p.o. ja i.v.) ja apinoilla (p.o.) tehdyissä tutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta eikä hedelmällisyyden heikkenemisestä moksifloksasiinin annon jälkeen. Kaniinien sikiöillä havaittiin nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden vähäistä suurenemista, mutta vain annoksella 20 mg/kg i.v., johon liittyi vaikeaa emotoksisuutta. Ihmiselle hoitopitoisuuden plasmassa tuottavat annokset lisäsivät apinoilla ja kaniineilla keskenmenoja. Kun annos oli painoon suhteutettuna (mg/kg) 63 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäishoitoannos ja pitoisuus plasmassa oli ihmisen hoitoannoksen mukainen, rotilla todettiin sikiöiden painonlaskua, keskenmenojen lisääntymistä, tiineysajan lievää pitenemistä ja joidenkin uros- ja naaraspoikasten spontaanin aktiivisuuden lisääntymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
Selluloosa, mikrokiteinen
Mannitoli (E421)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hydroksipropyylisellu loosa
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350/PEG (E1521)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelot, joissa on PA/Alu/PVC-alumiinifoliosta valmistettuja läpipainopakkauksia.
Kalvopäällysteisten tablettien saatavilla olevat pakkauskoot: 5, 7, 10 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32979

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.10.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.8.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.4.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Moxifloxacin Orion 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Filmdragerad, rosa, svagt rundad, avlång tablett, med måtten 19,4 x 7,8 mm i diameter och 5,8 mm tjock.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Moxifloxacin Orion 400 mg filmdragerade tabletter är indicerade vid behandling av följande bakteriella infektioner hos patienter från 18 år och uppåt orsakade av bakterier känsliga för moxifloxacin (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1):

- Akut bakteriell sinuit (korrekt diagnosticerad):
  Vid akut bakteriell sinuit ska Moxifloxacin Orion 400 mg filmdragerade tabletter endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
- Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit:
  Vid akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit ska Moxifloxacin Orion 400 mg filmdragerade tabletter endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
- Samhällsförvärvad pneumoni, med undantag för svåra fall.
- Mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet (d v s infektioner i de övre kvinnliga genitalierna, inklusive salpingit och endometrit), utan relaterad abscess i äggstockar eller bäcken.

Moxifloxacin Orion 400 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte som monoterapi vid mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet om inte moxifloxacinresistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas, utan ska ges i kombination med annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin) p.g.a. ökande av moxifloxacinresistens hos *Neisseria gonorrhoeae* (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Moxifloxacin Orion 400 mg filmdragerade tabletter kan även användas för att fullfölja en terapi hos patienter som visat förbättring under initial intravenös behandling med moxifloxacin för följande indikationer:

- Samhällsförvärvad pneumoni.
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Moxifloxacin Orion 400 mg filmdragerade tabletter ska inte användas för initial behandling av någon typ av hud- eller mjukdelsinfektioner eller allvarlig samhällsförvärvad pneumoni.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering (vuxna)

Den rekommenderade dosen är en filmdragerad tablett 400 mg en gång dagligen.

Nedsatt njur-/leverfunktion

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

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

Andra särskilda patientgrupper

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

Pediatrisk population

Moxifloxacin är kontraindicerat för barn och ungdomar (<18 år). Effekt och säkerhet av moxifloxacin till barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Den filmdragerade tabletten ska sväljas hel med tillräcklig mängd vätska och kan intas oberoende av måltider.

Behandlingstidens längd

Följande behandlingstider rekommenderas för Moxifloxacin Orion 400 mg filmdragerade tabletter:

Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit	5–10 dagar
Samhällsförvärvad pneumoni	10 dagar
Akut bakteriell sinuit	7 dagar
Mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet	14 dagar

I kliniska prövningar har man studerat behandling med Moxifloxacin Orion filmdragerade tabletter i upp till 14 dagar.

Sekventiell (intravenös följd av oral) behandling

I kliniska studier med sekventiell behandling bytte de flesta av patienterna från intravenös till oral behandling inom 4 dagar (samhällsförvärvad pneumoni) eller 6 dagar (komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner). Den rekommenderade totala behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7-14 dagar för samhällsförvärvad pneumoni och 7-21 dagar för komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Den rekommenderade dosen (400 mg en gång dagligen) samt behandlingstidens längd (med hänsyn till respektive indikation), ska inte överskridas.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot moxifloxacin eller andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- patienter yngre än 18 år.

- patienter med tidigare tendinit och/eller senruptur relaterad till kinolonbehandling.

Både i prekliniska och humana studier har förändringar i hjärtats elektrofysiologi (QT- förlängning) observerats efter exponering för moxifloxacin. Av säkerhetsskäl är moxifloxacin därför kontraindicerat för patienter med:
- kongenital eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning.
- elektrolytstörningar, särskilt icke korrigerad hypokalemi.
- kliniskt relevant bradykardi.
- kliniskt relevant hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare.
- tidigare känd symtomatisk arytmi.

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

<u>Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar</u>

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Moxifloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

<u>Förlängning av QTc-intervallet och kliniska tillstånd som är potentiellt relaterade till QTc-förlängning</u>

Moxifloxacin har visat sig kunna förlänga QTc-intervallet i elektrokardiogrammet hos vissa patienter. Analys av EKG tagna i det kliniska prövningsprogrammet visade en QTc-förlängning med moxifloxacin på 6±26 msek (1,4 % ökning jämfört med utgångsvärdet). Eftersom kvinnor tenderar att ha längre QTc-intervall som utgångsvärde än män, kan de vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Äldre patienter kan också vara mer känsliga för läkemedelsrelaterade effekter på QT-intervallet.

Läkemedel som kan reducera kaliumnivåerna ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med moxifloxacin (se även avsnitt 4.3 och 4.5).

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter (särskilt kvinnor och äldre patienter) med tillstånd som kan predisponera för arytmier, som t.ex. akut myokardiell ischemi eller QT-förlängning, eftersom detta kan leda till en ökad risk för ventrikulär arytmi (inkluderande torsade de pointes) och hjärtstillestånd (se även avsnitt 4.3). Graden av QT-förlängning kan öka med stigande koncentration av läkemedlet. Den rekommenderade dosen ska därför ej överskridas.

Om tecken på hjärtarytmi uppstår under behandlingen med moxifloxacin, ska behandlingen avbrytas och en EKG-undersökning genomföras.

Aortaaneurysm och –dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och –dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

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

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller utveckling av ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

Överkänslighet/allergiska reaktioner

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

Allvarliga leversjukdomar

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

Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

Allvarliga hudreaktioner

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

under användning av moxifloxacin ska behandling med moxifloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

Patienter predisponerade för kramper

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

Perifer neuropati

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

Psykiska reaktioner

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

Antibiotikarelaterad diarré inklusive kolit

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

Patienter med *myasthenia gravis*

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

Seninflammation och senruptur

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Synrubbningar

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

Dysglykemi

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

Förebyggande av fotosensitivitetsreaktioner

Kinoloner har visat sig kunna orsaka fotosensitivitetsreaktioner hos vissa patienter. För moxifloxacin har dock studier visat på en lägre risk för fotosensitivitet. Patienter bör ändå avrådas från UV-exponering och mycket och/eller starkt solljus under behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.8).

Patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist

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

Patienter med inflammation i bäckenet

För patienter med komplicerad inflammation i lilla bäckenet (t.ex. associerat med abscess i äggstockar eller bäckenet), för vilka en intravenös behandling anses nödvändig rekommenderas inte behandling med Moxifloxacin Orion 400 mg filmdragerade tabletter.

Inflammation i lilla bäckenet kan orsakas av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae.* I sådana fall ska därför empiriskt moxifloxacin ges tillsammans med ett annat lämpligt antibiotikum (t.ex. ett cefalosporin) om inte moxifloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om klinisk förbättring inte nås efter 3 dagars behandling, ska behandlingen omprövas.

Patienter med speciell cSSSI

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

Påverkan på biologiska tester

Moxifloxacinterapi kan påverka *Mycobacterium* spp.-kulturtest genom att hämma tillväxten av mykobakterier, vilket ger falskt negativa resultat i prover som tagits från patienter som behandlas med moxifloxacin.

Patienter med MRSA-infektion

Moxifloxacin rekommenderas inte vid behandling av MRSA-infektioner. Vid misstänkt eller fastställd infektion orsakad av MRSA, ska behandling med ett lämpligt antibakteriellt medel initieras (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel

En additiv effekt på förlängning av QT-intervallet under behandling med moxifloxacin och andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet kan inte uteslutas. Detta kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier, inkluderande torsades de pointes. Därför är samtidig administrering av moxifloxacin med något av följande läkemedel kontraindicerat (se även avsnitt 4.3):

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

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

Ett intervall på omkring 6 timmar ska finnas mellan administrering av produkter som innehåller bivalenta eller trivalenta katjoner (t.ex. antacida som innehåller magnesium eller aluminium, didanosin, sukralfat och produkter som innehåller järn eller zink) och intaget av moxifloxacin.

Samtidig administrering av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin givet peroralt, medförde en uttalad minskning av absorptionen och reducerar läkemedlets systemiska upptag med mer än 80 %. Av denna anledning rekommenderas inte samtidigt intag av dessa läkemedel (med undantag för händelse av överdosering, se även avsnitt 4.9).

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

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

Förändringar i INR

Ett stort antal fall har visat en ökad koagulationshämning vid samtidig behandling med perorala antikoagulantia och antibakteriella medel, speciellt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Graden av infektion och inflammation, ålder och allmäntillstånd förefaller vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller dess behandling som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tätare kontroller av INR kan göras som försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt görs lämplig dosjustering.

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

Detta överensstämde med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P-450-enzymer varför interaktion via cytokrom P-450-enzymer är osannolik.

Interaktion med mat

Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats. Reproduktionsstudier på djur har visat toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. På grund av den experimentella risken för skada orsakad av fluorokinoloner på viktbärande brosk hos omogna djur och reversibla ledskador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning

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

Fertilitet

Djustudier tyder inte på försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningar baserat på alla kliniska studier och som härrör från rapporter efter godkännande för försäljning med moxifloxacin 400 mg (oral eller sekventiell terapi) redovisas efter frekvens i tabellen nedan.

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

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.
Frekvenserna definieras enligt följande:

- Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)
- Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Mycket sällsynta (< 1/10 000)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem (MedDRA)	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Mycket sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer	Superinfektion beroende på resistent bakterie eller svamp, t.ex. oral eller vaginal candidainfektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytemi Eosinofili Förlängd protrombintid /förhöjt INR		Förhöjd protrombinnivå / sänkt INR Agranulocytos Pancytopeni	
Immunsystemet		Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4) Allergiskt ödem / angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4)		
Endokrina systemet				Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		Hyperlipidemi	Hyperglykemi Hyperurikemi	Hypoglykemi Hypoglykemisk koma	
Psykiska störningar*		Ångest Psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	Emotionell labilitet Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföre-	Depersonalisation Psykotiska reaktioner (kan leda till självskadande beteende, såsom	

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

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			förlust)	(se avsnitt 4.4)	
Blodkärl**		Vasodilatation	Hypertoni Hypotoni	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)			
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Gastrointestinala smärtor och buksmärtor Diarré	Minskad aptit och minskat födointag Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas	Dysfagi Stomatitis Antibiotika realterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4)		
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gamma-glutamyl-transferasvärden Förhöjda alkalinfosfatasvärden i blodet	Ikterus Hepatit (fr a kolestatisk)	Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall, se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad		Klåda Hudrodnad Urtikaria Torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsonssyndrom eller toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande, se avsnitt 4.4)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag, fotosensitivitetsreaktioner (se avsnitt 4.4)

Organsys-tem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskulo-skeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Tendinit (se avsnitt 4.4) Muskelkramp Muskelryckning Muskelsvaghet	Senruptur (se avsnitt 4.4) Artrit Muskelstelhet Exacerbation av symtom på myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin) Njursvikt (se avsnitt 4.4)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre-ringsstället*		Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet) Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning	Ödem		

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

**Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

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

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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Inga specifika motåtgärder rekommenderas efter eventuell överdosering. Vid överdosering ska symtomatisk behandling ges. EKG-monitorering ska påbörjas, p.g.a. risken för förlängning av QT-intervallet. Samtidig administration av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin, givet oralt reducerar läkemedlets systemiska upptag med mer än 80 %. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftig exposition av moxifloxacin vid oral överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

In vitro är moxifloxacin aktivt mot ett flertal grampositiva och gramnegativa patogener. Den baktericida effekten av moxifloxacin beror på hämning av både typ II topoisomeras (DNA gyras) och topoisomeras IV som behövs för replikation, transkription och reparation av bakterie-DNA. Det förefaller som om C8-metoxy-gruppen bidrar till en ökad aktivitet och sänker andelen resistenta muntanter av grampositiva bakterier jämfört med C8-H-gruppen. Närvaron av den stora bicykloamin-gruppen i C-7-position skyddar mot aktiv efflux, relaterat till *nor*A- eller *pmr*A-gener som förekommer i vissa grampositiva bakterier.

Avdödningskurvor vid farmakodynamikstudier har visat en koncentrationsberoende avdödning för moxifloxacin. Den minimala baktericida koncentrationen (MBC) befanns vara av samma storleksordning som den minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC).

Effekt på tarmfloran hos människa

På friska försökspersoner sågs följande förändringar i tarmfloran vid administrering av moxifloxacin: *Escherichia coli, Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., och *Klebsiella* spp. minskade, liksom anaeroberna *Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp.och *Peptostreptococcus* spp.. För *Bacteroides fragilis* förelåg en ökning. Dessa förändringar återgick till det normala inom två veckor.

Resistensmekanism

Resistensmekanismer som inaktiverar penicilliner, cefalosporiner, aminoglykosider, makrolider och tetracykliner, interfererar inte med den antibakteriella aktiviteten hos moxifloxacin. Andra resistensmekanismer såsom permeabilitetsbarriärer (vanliga t.ex. hos *Pseudomonas aeruginosa)* och effluxmekanismer, kan också påverka känsligheten för moxifloxacin.

In vitro-resistens mot moxifloxacin uppkommer stegvis genom mutationer i både typ II topoisomeras, DNA gyras och topoisomeras IV. Moxifloxacin fungerar endast i ringa omfattning som substrat för aktiv effluxmekanism i grampositiva organismer.

Korsresistens har observerats med andra kinoloner. Eftersom moxifloxacin inhiberar både topoisomeras II och IV i samma utsträckning i vissa grampositiva bakterier, kan dock sådana kinolonresistenta bakterier vara känsliga för moxifloxacin.

Brytpunkter

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

Organism	**Känslig**	**Resistent**
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

	≥ 24 mm	< 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
Streptococcus Grupp A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
M. catarrhalis	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Ej artrelaterade brytpunkter*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en art-specifik brytpunkt och ska inte användas för arter där tolkningskriterier återstår att fastställa.		

Mikrobiologisk känslighet

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

Vanligen känsliga arter
Aeroba gram-positiva mikroorganismer *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus** (meticillin-känsliga) *Streptococcus agalactiae* (Grupp B) *Streptococcus milleri* grupp* (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (Grupp A) *Streptococcus viridans*-gruppen (*S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)*
Aeroba gramnegativa mikroorganismer *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae** *Haemophilus parainfluenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Anaeroba mikroorganismer *Fusobacterium* spp. *Prevotella* spp.
"Andra" mikroorganismer *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Chlamydia trachomatis** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma genitalium* *Mycoplasma hominis* *Mycoplasma pneumoniae**
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
Aeroba grampositiva mikroorganismer *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus* (meticillin-resistent)$^{+}$
Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Enterobacter cloacae**   *Escherichia coli*#*   *Klebsiella pneumonia*#*   *Klebsiella oxytoca*   *Neisseria gonorrhoeae*+*   *Proteus mirabilis**
Anaeroba mikroorganismer   *Bacteroides fragilis**   *Peptostreptococcus* spp.*
Naturligt resistenta arter
Aeroba gramnegativa mikroorganismer   *Pseudomonas aeruginosa*
*Aktivitet har tillfredsställande visats för känsliga stammar i kliniska studier för de godkända kliniska indikationerna.   #ESBL-producerande stammar är vanligen resistenta mot fluorokinoloner.   +Resistensfrekvens > 50 % i ett eller flera länder.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och biotillgänglighet

Efter oral administrering absorberas moxifloxacin snabbt och nästan fullständigt. Den absoluta biotillgängligheten uppgår till ca 91 %.

Farmakokinetiken är linjär i intervallet 50-800 mg som engångsdos och upp till en dos av 600 mg givet en gång dagligen under 10 dagar. Efter administrering av 400 mg oralt ses en maximal serumkoncentration om 3,1 mg/l inom 0,5-4 timmar. C_{max} och C_{min} -koncentrationer vid steady-state (400 mg en gång dagligen) var 3,2 resp. 0,6 mg/ml. Vid steady-state är exponeringen inom dosintervallet ungefär 30 % högre än efter första dosen.

Distribution

Moxifloxacin distribueras mycket snabbt till extravaskulär vävnad; Efter en dos på 400 mg noteras ett AUC på 35 mg x h/l. Distributionsvolymen vid steady-state (Vss) är ca 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-studier har påvisat en koncentrationsoberoende proteinbindning på ca 40-42 %. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

Följande C_{max}-koncentrationer av moxifloxacin observerades efter oral engångsdos av 400 mg (geometriska medelvärden):

Vävnad	**Koncentration**	**Vävnad/plasmakvot**
Plasma	3,1 mg/l	--
Saliv	3,6 mg/l	0,75-1,3
Blåsvätska från hud	1,6[1] mg/l	1,7[1]
Bronkialslemhinna	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Alveolarmakrofager	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Epitelvätska	20,7 mg/l	5-7
Maxillarsinus	7,5 mg/kg	2,0
Etmoidalsinus	8,2 mg/kg	2,1
Nasalpolyper	9,1 mg/kg	2,6
Interstitial vätska	1,0[2] mg/l	0,8-1,4[2,3]
Kvinnliga genitalier*	10,2[4] mg/kg	1,72[4]
* intravenös administrering av 400 mg i singeldos [1] 10 tim efter administrering [2] fritt läkemedel [3] från 3 tim upp till 36 tim efter dosering		

[4] vid infusionens slut

Metabolism

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

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

Eliminering

Moxifloxacin utsöndras från plasma med en terminal halveringstid på cirka 12 timmar. Total clearance efter en 400 mg dos varierar mellan 179 och 246 ml/min. Renal clearance uppgick till cirka 24-53 ml/min vilket talar för en partiell tubulär reabsorption av läkemedlet.

Efter en 400 mg dos återfinns i urin (cirka 19 % som oförändrat läkemedel, 2,5 % som M1 och cirka 14 % som M2) och i faeces (cirka 25 % som oförändrat läkemedel, 36 % som M1 och inget som M2) totalt cirka 96 %.

Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte renal clearance av moxifloxacin.

Äldre och patienter med låg kroppsvikt

Högre plasmakoncentrationer har observerats hos friska frivilliga försökspersoner med låg kroppsvikt (t.ex. kvinnor) samt hos äldre frivilliga.

Nedsatt njurfunktion

Moxifloxacins farmakokinetik förändras inte signifikant av nedsatt njurfunktion (inkl. kreatininclearance > 20 ml/min/1,73 m^2). Vid nedsatt njurfunktion, ökar koncentrationen av M2 metaboliten (glukoronid) med en faktor av 2,5 (med kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m^2).

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter på det hematopoetiska systemet (lätt sänkning av antalet erytrocyter och trombocyter) observerades hos råtta och apa. I likhet med andra kinoloner har hepatotoxicitet (förhöjda leverenzymer och vakuolär degeneration) iakttagits hos råtta, apa och hund. Hos apa observerades CNS-toxicitet (kramper). Dessa effekter sågs endast efter behandling med höga doser moxifloxacin eller efter lång tids behandling.

Moxifloxacin har liksom andra kinoloner visats vara genotoxiskt i *in vitro* test med bakterier eller celler från däggdjur. Då dessa effekter kan förklaras av en interaktion med gyras hos bakterier och - vid höga koncentrationer - en interaktion med topoisomeras II i däggdjursceller, kan det antas att det föreligger en tröskelkoncentration för genotoxicitet. I *in vivo* test har inga fynd noterats som talar för genotoxicitet trots att höga doser moxifloxacin använts. Således föreligger en tillräcklig

säkerhetsmarginal för den terapeutiska dosen för människa. Moxifloxacin var ej carcinogent i en initiation-promotion studie hos råtta.

Ett flertal kinoloner är fotoreaktiva och kan inducera fototoxiska, fotomutagena och fotocarcinogena effekter. Moxifloxacin har däremot i ett omfattande program av *in vitro*- och *in vivo*-studier visats vara fri från fototoxiska och fotogenotoxiska egenskaper. Under samma förhållanden inducerade andra kinoloner sådana effekter.

Vid höga koncentrationer är moxifloxacin en hämmare av långsamma kaliumkanaler (IK_r) i hjärtat och kan således orsaka förlängning av QT-intervallet. I toxikologiska studier genomförda på hundar orsakade orala doser ≥ 90 mg/kg med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 16 mg/l QT-förlängningar, men ej arytmier. Endast vid mycket hög upprepad intravenös dosering av mer än 50 -faldig human dos (> 300 mg/kg) med resulterande plasmakoncentrationer ≥ 200 mg/l (mer än 40 gånger terapeutisk nivå), observerades reversibla, icke-fatala ventrikulära arytmier.

Kinoloner är kända för att orsaka broskskador i större viktbärande leder på växande djur. Den lägsta orala dosen av moxifloxacin som orsakade ledskador hos unga hundar var 4 gånger högre än den maximala rekommenderade terapeutiska dosen om 400 mg (beräknat på 50 kg kroppsvikt) vilket resulterade i plasmakoncentrationer 2-3 gånger högre än de som erhålls vid maximal terapeutisk dos.

Toxicitetstester på råtta och apa (multipeldos upp till 6 månader) kunde inte påvisa någon risk för okulotoxisk påverkan. Hos hundar gav höga orala doser (≥ 60 mg/kg) med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 20 mg/l upphov till förändringar i elektroretinogram och i enstaka fall atrofi av retina.

Reproduktionsstudier på råtta, kanin och apa indikerar att moxifloxacin överförs via placenta. Studier på råtta (p.o. och i.v.) och apa (p.o.) kunde ej påvisa någon teratogenicitet eller nedsatt fertilitet efter administrering av moxifloxacin. En något ökad frekvens av ryggrads- och revbensmissbildningar iakttogs på kaninfoster, men då vid en dos (20 mg/kg i.v.) som är associerad med allvarlig maternell toxicitet. En ökad abortincidens förelåg hos apa och kanin vid plasmakoncentrationer motsvarande terapeutisk nivå hos människa. Hos råtta observerades minskad fostervikt, en ökning av missfall, en viss förlängning av graviditeten och en ökad spontanaktivitet hos vissa av avkomman vid doser som var 63 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på mg/kg med plasmakoncentrationer i nivå med terapeutisk dos hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Mikrokristallin cellulosa
Mannitol (E421)
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hydroxipropylcellulosa
Talk
Magnesiumstearat.

Filmdragering
Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350/PEG (E1521)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger innehållande PA/Al/PVC-aluminiumblister.
Filmdragerade tabletter är tillgängliga i förpackningar med 5, 7, 10 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32979

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.10.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 3.8.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.4.2024