

VALMISTEYHTEENVETO

Rivomoxi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivomoxi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää moksifloksasiinihydrokloridia vastaten 400 mg:aa moksifloksasiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,16 mg paraoranssi FCF:ää (E110) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Haalean oranssi, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 18,0 x 8,0 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rivomoxi on tarkoitettu seuraavien moksifloksasiinille herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon 18-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Moksifloksasiinia tulee käyttää näiden indikaatioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla antibiooteilla on epätarkoituksenmukaista tai kun ne eivät ole tehonneet:

- Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- Kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe (asianmukaisesti diagnosoitu)
- Sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume, lukuun ottamatta vakavia tapauksia
- Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus (eli ylempien synnytyselinten tulehdus, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus), johon ei liity tubo-ovariaalista tai sisäsynnyttimien paisetta.

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

Rivomoxi-tabletteja voidaan myös käyttää saattamaan loppuun hoitokuuri potilailla, jotka ovat hyötäneet laskimonsisäisesti aloitetusta moksifloksasiinihoidosta seuraavissa tapauksissa:

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

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

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä pitää ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus (aikuiset)

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

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille eikä pysyvästi dialyysihoitoa tarvitseville potilaille, kuten potilaille, jotka saavat hemodialyysihoitoa tai jatkuvaa omatoimista peritoneaaldialyysihoitoa (ks. lisätietoja kohdasta 5.2). Lääkkeen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole riittävästi tietoja (ks. kohta 4.3).

Muut erityisryhmät

Annosta ei tarvitse sovittaa vanhuksille tai pienipainoisille potilaille.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

Hoidon kesto

Rivomoxi-tablettien hoitoaikojen tulisi olla seuraavat:

- kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe 5–10 vuorokautta
- sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume 10 vuorokautta
- akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti 7 vuorokautta
- lievä tai kohtalainen sisäsynnyttulehdus 14 vuorokautta

Rivomoxi-tabletteja on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidon kesto oli enintään 14 vuorokautta.

Sekventiaalinen hoito (siirtyminen laskimoon aloitetusta hoidosta suun kautta otettavaan hoitoon)

Sekventiaalista hoitoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa potilaan hoito vaihdettiin laskimoon annettavasta suun kautta otettavaan lääkehoitoon useimmiten 4 vuorokauden kuluessa (sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume) tai 6 vuorokauden kuluessa (komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot). Laskimoon annettavan ja suun kautta otettavan hoidon suositeltu kokonaiskesto on sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen yhteydessä 7–14 vuorokautta ja komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden yhteydessä 7–21 vuorokautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys moksifloksasiinille, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Alle 18-vuotiaat.
- Käyttö potilaille, joilla on aiemmin ollut kinolonihoidoon liittyvä jännesairaus/jännevaiva.

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

- synnynnäinen tai varmennettu hankinnainen QT-ajan pidentyminen
- elektrolyyttitasapainon häiriöitä, erityisesti hoitamaton hypokalemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia

- kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- aiemmin esiintyneitä oireisia sydämen rytmihäiriöitä.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Moksifloksasiinihoidon hyöty pitää arvioida ottamalla huomioon Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet -kohdassa esitetyt tiedot, etenkin hoidettaessa vähemmän vaikea-asteisia infektiota.

QTc-ajan pidentyminen ja siihen mahdollisesti liittyvät kliiniset tilat

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

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

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on parhaillaan jokin rytmihäiriöitä aiheuttava sairaus (erityisesti naiset ja iäkkäät potilaat), kuten akuutti sydänlihaskeskemia tai QT-ajan pidentymä, sillä nämä tilat voivat lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian riskiä) ja sydänpysähdyksen riskiä (ks. myös kohta 4.3). QT-pidentymä voi suurentua lääkeaineen pitoisuuden suurentuessa plasmassa. Siksi suositettua annosta ei saa ylittää. Jos sydämen rytmihäiriöön sopivia löydöksiä ilmaantuu moksifloksasiinihoidon aikana, on hoito lopetettava ja rekisteröitävä EKG.

Yliherkkyys / allergiset reaktiot

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on esiintynyt fluorokinolonien, myös moksifloksasiinin, ensimmäisen annoksen jälkeen. Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa hengenvaaralliseen sokkiin jopa jo ensimmäisen annon jälkeen. Jos vakavia yliherkkyysreaktioita ilmaantuu kliinisinä oireina, moksifloksasiinin anto on lopetettava ja aloitettava sopiva hoito (kuten sokin hoito).

Vakavat maksan toiminnan häiriöt

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

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

Vakavat rakkulaiset ihoreaktiot

Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu rakkulaisia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin ennen hoidon jatkamista, jos iho- ja/tai limakalvoreaktioita esiintyy.

Kouristuksille alttiit potilaat

Kinolonien tiedetään voivan laukaista kouristuskohtauksia. Lääkettä on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin keskushermostosairaus tai jokin muu riskitekijä, joka voi altistaa kouristuksille tai

alentaa kouristuskynnystä. Jos kouristuksia ilmenee, moksifloksasiinihoito on lopetettava ja asianmukaiset toimenpiteet käynnistettävä.

Perifeerinen neuropatia

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

Psyykkiset häiriöt

Jopa jo ensimmäisen kinoloniannoksen, myös moksifloksasiiniannoksen, jälkeen saattaa ilmetä psyykkisiä häiriöitä. 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 asianmukaiset toimenpiteet käynnistettävä. Varovaisuutta on noudatettava, jos moksifloksasiinia annetaan psykoottisille potilaille tai potilaille, joilla on aiemmin ollut psyykkinen sairaus.

Antibiottihoitoon liittyvä ripuli, koliitti mukaan lukien

Laajakirjoisten antibiottien, myös moksifloksasiinin, käytön yhteydessä on raportoitu antibiottihoitoon liittyvää ripulia ja koliittia (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvä ripuli). Vaikeusaste voi vaihdella lievistä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi on tärkeää ottaa tällaisen diagnoosin mahdollisuus huomioon potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli moksifloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Mikäli antibiottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia epäillään tai sellainen todetaan, on bakteerilääkehoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoito, lopetettava ja aloitettava välittömästi asianmukaiset hoitotoimenpiteet. Lisäksi on ryhdyttävä asianmukaisiin infektion torjuntatoimenpiteisiin tartuntariskin vähentämiseksi. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat vasta-aiheisia potilaille, joille ilmaantuu voimakas ripuli.

Myasthenia gravis -potilaat

Moksifloksasiinia pitää käyttää varoen myasthenia gravis -potilaille, sillä oireet voivat pahentua.

Jännetulehdukset ja -repeämät

Moksifloksasiinihoidon, kuten myös muiden kinolonien käytön, yhteydessä voi potilaalle ilmaantua jännetulehduksia ja -repeämiä (etenkin akillesjänteen tulehdus tai repeämä), jotka ovat joskus molemminpuolisia, jopa jo 48 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta. Jännetulehduksia ja -repeämiä on raportoitu ilmaantuneen jopa usean kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehdusten ja -repeämien riski on suurentunut iäkkäillä potilailla ja samanaikaisesti kortikosteroideja saavilla potilailla. Kivun tai tulehduksen ensioireiden ilmaantuessa on moksifloksasiinihoito lopetettava, oireileva(t) raaja(t) pidettävä levossa ja otettava välittömästi yhteys lääkäriin, jotta asianmukainen hoito (esim. immobilisaatio) saadaan aloitettua (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Potilaat, joilla on munuaissairaus

Iäkkäiden munuaissairauspotilaiden pitää käyttää moksifloksasiinia varoen, elleivät he kykene nauttimaan riittävästi nesteitä, sillä dehydraatio saattaa lisätä munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Näköhäiriöt

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

Häiriöt veren sokeripitoisuudessa

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

Valoyliherkkyyksireaktioiden ehkäisy

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

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

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

Potilaat, joilla on sisäsynnytintulehdus

Potilaille, joilla on komplisoitunut sisäsynnytintulehdus (johon liittyy esim. tubo-ovariaalinen tai sisäsynnyttimien paise) ja joille laskimoon annettavaa hoitoa pidetään tarpeellisena, ei suositella hoitoa Rivomoxi-tableteilla.

Sisäsynnytintulehduksen on voinut aiheuttaa fluorokinolonille resistentti *Neisseria gonorrhoeae*. Siksi tällaisissa tapauksissa empiirisen moksifloksasiinin kanssa pitäisi antaa toista sopivaa antibioottia (esim. kefalosporiinia), ellei moksifloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeae* -infektiota voida sulkea pois. Jos kliinistä paranemista ei tapahdu kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoito on arvioitava uudelleen.

Potilaat, joilla on vaikea iho- tai pehmytkudosinfektio

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

Vaikutus biologisten testien tuloksiin

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

Potilaat, joilla on MRSA-infektioita

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

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

Rivomoxi sisältää paraoranssi FCF:ää (E110), joka on väriaine ja saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden QT-aikaa mahdollisesti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa

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

- ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- psykoosilääkkeet (kuten fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi)
- trisykliset masennuslääkkeet
- tietyt 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, jos potilas käyttää lääkkeitä, jotka voivat pienentää kaliumpitoisuuksia (esim. loop- ja tiatsididiureetit, laksatiivit ja peräruiskeet (suuret annokset), kortikosteroidit, amfoterisiini B) tai joihin liittyy kliinisesti merkittävää bradykardiaa. Kahden- tai kolmenarvoisia kationeja sisältävien valmisteiden ja moksifloksasiinin ottamisen välillä on oltava noin 6 tuntia. Tällaisia valmisteita ovat esim. magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit, didanosiiintabletit, sukralfaatti ja rautaa tai sinkkiä sisältävät valmisteet.

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

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

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

INR-arvon muutokset

Oraalisten antikoagulanttien vaikutuksen voimistumista on todettu useilla potilailla, jotka ovat saaneet bakteerilääkkeitä, etenkin fluorokinoloneja, makrolideja, tetrasykliineja, kotrimoksatsolia ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila vaikuttavat olevan riskitekijöitä. Tämän vuoksi on usein vaikea arvioida, aiheuttaako infektio vai hoito INR:n (international normalised ratio) häiriön. Varotoimenpiteenä voidaan seurata INR-arvoa tavallista tiheämmin väliajoin. Oraalisen antikoagulantin annosta on säädettävä tarvittaessa.

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

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

Yhteisvaikutukset ruuan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti olennaisia yhteisvaikutuksia ruuan tai maitotuotteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollinen riski ihmisille on tuntematon.

Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3), koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevien eläinten painoa kantavissa nivelissä ja koska korjaantuvia nivelvaurioita on kuvattu lapsilla, joita on hoidettu fluorokinoloneilla.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen annoksilla, jotka vastaavat kliiniseen käyttöön ehdotettuja annoksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia moksifloksasiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, saattavat kuitenkin heikentää potilaan ajokykyä tai koneiden käyttökykyä keskushermostovaikutusten (esim. huimaus; akuutti, ohimenevä näön menetys, ks. kohta 4.8) vuoksi tai akuutin ja lyhytkestoisen tajunnanmenetyksen (synkopee, ks. kohta 4.8) vuoksi. Potilaita on neuvottava tarkkailemaan moksifloksasiinin vaikutuksia ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetään kliinisissä lääketutkimuksissa ilmenneet ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset moksifloksasiinin 400 mg:n (oraalisella ja sekventiaalisella) annolla ilmaantumistiheyden mukaisesti:

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

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

- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammasta ja emättimen			

	hiivatulehdus			
Veri ja imukudos		Anemia Leukopenia(t) Neutropenia Trombositopenia Trombositemia Veren eosinofilia Protrombiiniajan pitenemä/INR-arvon suureneminen		Suurentunut protrombiinipitoisuus / INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä		Allerginen reaktio (ks. kohta 4.4)	Anafylaksia, mukaan lukien erittäin harvoin henkeä uhkaava sokki (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus /angioedeema (mukaan lukien kurkunpään turvotus, mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)	
Aineenvaihdunta ja ravitus		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaata tunne-elämä Masennus (joka hyvin harvoin johtaa mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin, ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot	Depersonalisaatio Psykoottiset reaktiot (jotka mahdollisesti johtavat itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin, ks. kohta 4.4)
Hermosto	Päänsärky Huimaus	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (mukaan lukien hyvin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Kiertohuimaus Uneliaisuus	Hypestesia Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatio-kyky (mukaan lukien erityisesti pyörrytyksestä ja huimauksesta johtuvat kävelyn häiriöt)	Lisääntynyt tuntoherkkyys

			Kouristukset, mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyvyn häiriö Puheen häiriöt Amnesia Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia	
Silmät		Näköhäiriöt, mukaan lukien diplopia ja hämärtynyt näkö (erityisesti osana keskushermostoreaktioita, ks. kohta 4.4)		Ohimenevä näön menetys (erityisesti osana keskushermostoreaktioita, ks. kohdat 4.4 ja 4.7)
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus Kuulon heikentyminen, mukaan lukien kuurous (yleensä korjaantuva)	
Sydän	QT-ajan pidentyminen potilailla, joilla on hypokalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4) Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Rasitusrintakipu	Kammio-takyarytmia Synkopee (ts. akuutti ja lyhytkestoinen tajunnanmenetys)	Määrittämättömät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto		Vasodilataatio	Hypertensio Hypotensio	Verisuonitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu Ripuli	Heikentynyt ruokahalu ja syöminen Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoito on liittynyt koliitti (mukaan lukien pseudomembraanoottinen koliitti, hyvin harvoin liittynyt henkeä	

			uhkaaviin komplikaatioi- hin, ks. kohta 4.4)	
Maksa ja sappi	Transaminaa- siarvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH- arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gammaglutamyli- transferaasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasin arvon suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti (lähinnä kolestaattinen)	Vaikeaoireinen maksatulehdus, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Rakkulainen ihoreaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti hengenvaarallinen, ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykäykset Lihashyökkäys	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasnäykkyys Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet		Dehydraatio	Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyyppi- aineiden ja kreatiniinipitois- uuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta	

			(ks. kohta 4.4)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Sairaudentunne (pääasiallisesti voimattomuus tai väsymys) Kiputilat (mukaan lukien selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu) Hikoilu	Turvotus	

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin seuraavia haittavaikutuksia, jotka ovat mahdollisia myös moksifloksasiinihoidon aikana: hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia, rabdomyolyyysi, valoyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. 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

Mitään erityisiä hoitotoimenpidesuosituksia mahdollisessa moksifloksasiinin yliannostuksessa ei ole. Yliannostustapauksessa on noudatettava oireenmukaista hoitoa. Sydänsähkökäyrää pitää seurata, sillä QT-aika voi pidentyä. Annettaessa samanaikaisesti lääkkeitä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta moksifloksasiinin systeeminen hyötyosuus vähenee yli 80 %. Oraalisissa yliannostustapauksissa saattaa lääkeliikkeen käyttö mahdollisimman pian lääkkeen nielemisen jälkeen olla potilaalle hyödyksi, sillä tämä hillitsee moksifloksasiinin systeemisen altistuksen liiallista suurenemista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Moksifloksasiini tehoaa *in vitro* moniin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin patogeeneihin. Moksifloksasiinin bakterisidinen vaikutus perustuu sen kykyyn estää kumpaakin bakteerien kahdesta eri topoisomeraasi-II:sta (DNA-gyraasientsyymiä ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, transkriptioon ja korjautumiseen. C8-metoksiryhmän vaikutuksesta lääkkeen teho näyttää lisääntyvän ja grampositiivisten bakteerien resistenttien mutaatioiden valikoituminen vähenevän verrattuna C8-H-ryhmään. C-7-kohdassa sijaitseva suuri bisykloamiinisubstituentti estää lääkkeen aktiivisen ulosvirtausmekanismin (efflux) toimintaa, joka liittyy bakteerin norA- tai pmrA-geeneihin, jotka ilmentyvät tietyissä grampositiivisissa bakteereissa. Farmakodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että moksifloksasiinin bakterisidinen teho riippuu sen pitoisuudesta. Pienimmät bakterisidiset pitoisuudet (MBC) ovat yleensä samaa suuruusluokkaa kuin pienimmät bakteerien kasvua estävät pitoisuudet (MIC).

Vaikutus ihmisen suolistoflooraan

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

Resistenssimekanismi

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

In vitro bakteeri muuttuu resistentiksi moksifloksasiinille vaiheittaisen tapahtumaketjun kautta, jossa kohdemutaatiot vaikuttavat kumpaankin bakteerin kahdesta topoisomeraasi-II:sta eli DNA-gyraasi- ja -topoisomeraasi IV -entsyymeihin. Moksifloksasiini on grampositiivisten bakteerien aktiivisten ulosvirtausmekanismien heikko substraatti.

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

Raja-arvot

EUCAST-komitean kliiniset MIC-raja-arvot ja kiekkokomenetelmällä määritetyt raja-arvot moksifloksasiinille (01.01.2011):

Organismi	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Lajista riippumattomat raja-arvot*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Lajista riippumattomat raja-arvot on määritetty pääasiassa farmakokineettisen/farmakodynaamisen tiedon 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 tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infektioissa kyseenalaiseksi.

Yleisesti herkät lajit

Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
Gardnerella vaginalis
*Staphylococcus aureus** (metisilliinille herkkä)
Streptococcus agalactiae (Ryhmä B)

<p><i>Streptococcus milleri</i> -ryhmä* (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> ja <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* (Ryhmä A) <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä (<i>S. viridans</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. mitis</i>, <i>S. sanguinis</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. thermophilus</i>)</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>* <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*</p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>”Muut” mikro-organismit</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>* <i>Chlamydia trachomatis</i>* <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p>Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma</p>
<p><u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i>* <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti)⁺</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *⁺ <i>Proteus mirabilis</i>*</p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i>* <i>Peptostreptococcus</i> spp.*</p>
<p>Luonnostaan resistentit organismit</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p>*Kliininen teho on riittävästi osoitettu hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa herkkien kantojen kliinisissä tutkimuksissa. #ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä fluorokinoloneille. ⁺Resistenttien kantojen esiintyvyys > 50 % vähintään yhdessä maassa.</p>

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

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

Farmakokineetiikka on lineaarista kerta-annosalueella 50–800 mg sekä annokseen 600 mg saakka, kun lääke otetaan kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan. 400 mg:n oraalisen annoksen jälkeen huippupitoisuus 3,1 mg/l saavutetaan 0,5–4 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Kun valmistetta annettiin 400 mg kerran vuorokaudessa, vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa oli 3,2 mg/l ja pienin pitoisuus 0,6 mg/l. Vakaan tilan altistus antokertojen välillä on noin 30 % suurempi kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Moksifloksasiini jakautuu nopeasti ekstravaskulaaritalaan. 400 mg:n annoksen jälkeen AUC on 35 m³gh/l. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) on noin 2 l/kg. *In vitro*- ja *ex vivo* -tutkimuksissa proteiineihin sitoutumisen osuus on ollut noin 40–42 % riippumatta lääkaineen pitoisuudesta. Moksifloksasiini sitoutuu seerumissa pääasiassa albumiiniin. Seuraavat moksifloksasiinin huippupitoisuudet (geometriset keskiarvot) on havaittu 400 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen:

Kudos	Pitoisuus	Pitoisuuksien suhde kudoksen ja plasman välillä
Plasma	3,1 mg/l	-
Sylki	3,6 mg/l	0,75–1,3
Rakkulaneste	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Keuhkoputken limakalvo	5,4 mg/kg	1,7–2,1
Keuhkorakkuloiden makrofagit	56,7 mg/kg	18,6–70,0
Epiteliaalineneste	20,7 mg/l	5–7
Poskiontelo	7,5 mg/kg	2,0
Seulalokerosto	8,2 mg/kg	2,1
Nenäpolyypit	9,1 mg/kg	2,6
Interstitiaalineneste	1,0 ² mg/l	0,8–1,4 ^{2,3}
Synnyttelimet*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

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

Biotransformaatio

Moksifloksasiini käy läpi vaiheen II biotransformaation ja erittyy sekä muuttumattomana yhdisteenä että sulfaattiyhdisteenä (M1) ja glukuronidina (M2) virtsaan ja sappeen/ulosteisiin. M1 ja M2 ovat ihmisellä ainoat oleelliset metaboliitit, ja ne ovat mikrobiologisesti inaktiivisia. Vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu metabolisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden vaiheen I biotransformaation (sytokromi P450 -entsyymien) läpikäyvien lääkeaineiden kanssa eikä tätä liioin havaittu *in vitro* -kokeissa. Moksifloksasiini ei näytä metaboloituvan oksidatiivisesti.

Eliminaatio

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

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

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

Iäkkäät ja pienipainoiset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh A, B) tehtyjen tutkimusten perusteella ei ole toistaiseksi mahdollista arvioida, onko heidän ja terveiden vapaaehtoisten tutkittavien välillä farmakokineettisiä eroja. Maksan vajaatoimintaan liittyi suurempi M1-metaboliitin pitoisuus plasmassa, mutta kanta-aineen pitoisuus oli samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä. Moksifloksasiinin kliinisestä käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kertynyt riittävästi kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla on havaittu vaikutuksia hematopoeettiseen järjestelmään (vähäinen veren punasolujen ja verihiutaleiden määrän lasku). Kuten muidenkin kinolonien yhteydessä, rotilla, apinoilla ja koirilla on todettu maksatoksisuutta (joka on ilmennyt kohonneina maksaentsyymipitoisuuksina ja vakuolien degeneraationa). Apinoille on ilmaantunut keskushermostotoksisuutta (kouristuksia). Näitä vaikutuksia todettiin vain suurten moksifloksasiiniannosten tai pitkäaikaisen altistuksen jälkeen.

Moksifloksasiini, kuten muutkin kinolonit, oli genotoksinen *in vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin bakteereja tai nisäkässoluja. Koska nämä vaikutukset voidaan selittää yhteisvaikutuksilla bakteerien gyraasientsyymien kanssa ja suurien pitoisuuksien kyseessä ollessa yhteisvaikutuksilla nisäkässolujen topoisomeraasi II:n kanssa, voidaan genotoksisuudella olettaa olevan kynnyspitoisuus.

In vivo -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Voidaan siis todeta, että turvallisuusmarginaali potilaskäytössä olevilla hoitoannoksilla on riittävä. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotilla tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

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

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

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

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

Rotille, kaniineille ja apinoille tehtyjen lisääntymistutkimusten perusteella moksifloksasiini kulkeutuu istukan läpi. Rotilla (p.o. ja i.v.) ja apinoilla (p.o.) tehdyt tutkimukset eivät viitanneet teratogeenisuuteen tai hedelmällisyyden heikkenemiseen moksifloksasiinin antamisen jälkeen. Vain

i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kaniinien sikiöissä, mutta annos oli huomattavan maternotoksinen. Annokset, jotka ihmisellä saavat aikaan terapeutin moksifloksasiinipitoisuuden plasmassa, aiheuttivat apinoille ja kaniineille keskenmenojen määrän lisääntymistä. Rotilla todettiin sikiöiden painon laskua, keskenmenojen lisääntymistä, tiineysajan vähäistä pidentymistä ja joidenkin uros- ja naaraspuolisten poikasten spontaanin aktiivisuuden lisääntymistä annoksilla, jotka olivat 63-kertaiset suositeltuihin maksimihoidoannoksiin nähden painoon suhteutettuna (mg/kg) ja pitoisuudet plasmassa olivat ihmisten hoitoannoksen mukaiset.

Annoksen 500 mg/kg oraalisen annon jälkeen urosrotilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia siittiöiden morfologiaan (pää-häntä irtoaminen); näitä vaikutuksia ei havaittu pienemmillä 100 mg/kg- ja 20 mg/kg -annoksilla. Tämä löydös ei ole todennäköisesti kliinisesti merkittävä, koska suositellut ihmisten annokset ovat paljon pienempiä kuin rottien annokset, joiden osoitettiin vaikuttavan siittiöiden morfologiaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Makrogoli
Punainen rautaoksidi (E172)
Paraoranssi FCF (E110)
Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

60 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Kotelo, joka sisältää alumiini/PVC-PVDC-läpipainopakkauksen.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla 5, 7 ja 10 tabletin pakkauksissa.

Sairaalapakkaukset sisältävät 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10), 80 (8 x 10) tai 100 (10 x 10) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Double-E Pharma Ltd.
17, Corrig Road, Sandyford
Dublin 18
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34475

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.06.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.1.2018