

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Avelox 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg moksifloksasiinia hydrokloridina.

Apuaineet: Kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Haalean punainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”M400” ja toisella puolella ”BAYER”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Avelox 400 mg:n tabletit on tarkoitettu seuraavien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon 18-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1):

- Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti
- Kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe

Moksifloksasiinia tulee käyttää asianmukaisesti diagnosoidun akuutin bakteerien aiheuttaman sinuiitin ja kroonisen bronkiitin akuutin pahenemisvaiheen hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla antibiooteilla ei ole asianmukaista tai kun ne eivät ole tehonneet infektion hoidossa.

- Sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen hoitoon, lukuun ottamatta vakavia tapauksia
- Moksifloksasiinia tulee käyttää tämän indikaation hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla antibiooteilla ei ole asianmukaista.

- Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus (eli ylempien synnytyselinten tulehdus, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus), johon ei liity tubo-ovariaalia tai sisäsynnyttimien paisetta.

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

Avelox 400 mg:n tabletit on tarkoitettu edellämainittujen infektioiden hoitoon silloin, kun aiheuttaja on moksifloksasiinille herkkä bakteeri.

Viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus (aikuiset)

Yksi 400 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa.

### Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille eikä pysyvästi dialyysihoitoa tarvitseville potilaille, kuten hemo- tai pussidialyysipotilaille (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

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

### Muut erityisryhmät

Annosta ei tarvitse sovittaa vanhuksille eikä pienipainoisille potilaille.

### Lapset ja nuoret

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

### Antotapa

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

### Hoidon kesto

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

- |   |                  |
|---|------------------|
| - Kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe | 5-10 vuorokautta |
| - Sairaalan ulkopuolella saatu pneumonia      | 10 vuorokautta   |
| - Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti     | 7 vuorokautta    |
| - Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus  | 14 vuorokautta   |

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

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys moksifloksasiinille, muille kinoloneille ja jollekin valmisteen aineosalle.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Alle 18-vuotiaat
- Käyttö lapsille ja kasvuikäisille nuorille.
- Käyttö potilaille, joilla on aiemmin ollut kinolonihoidon liittyvä jännesairaus/jännevaiva.

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

- Synnynnäinen tai varmennettu ei-perinnöllinen QT-ajan pidentyminen
- Elektrolyyttitasapainon häiriöitä, erityisesti hoitamaton hypokalemia
- Kliinisesti merkittävä bradykardia
- Kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- Aiemmin esiintyneitä oireisia sydämen rytmihäiriöitä

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

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita on esiintynyt fluorokinolonien, myös moksifloksasiinin, ensimmäisen annoksen jälkeen. Anafylaktiset reaktiot voivat johtaa hengenvaaralliseen šokkiin jopa ensimmäisen annon jälkeen. Näissä tapauksissa moksifloksasiinin anto on lopetettava heti ja aloitettava asianmukainen hoito (kuten šokin hoito).
- Moksifloksasiinin on havaittu pidentävän joidenkin potilaiden EKG:n QTc-aikaa. Kliinisissä tutkimuksissa moksifloksasiiniin liittynyt keskimääräinen QTc-ajan pidentyminen EKG:ssa oli  $6 \pm 26$  millisekuntia, 1,4 % verrattuna lähtöarvoon. Koska naisilla on taipumusta pidempään QTc-ajan perusarvoon miehiin verrattuna, he saattavat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Myös iäkkäämmät potilaat voivat olla herkempiä lääkkeisiin liittyville QT-ajan muutoksille. Veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä saavien potilaiden on käytettävä varoen moksifloksasiinia.  
Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin proarytmialle altistava tila (erityisesti naiset ja iäkkäämmät potilaat), kuten akuutti sydänlihaskemia tai QT-ajan pidentymä, sillä nämä tilat voivat lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian riskiä) ja sydänpysähdyksen riskiä (ks. myös kohta 4.3). QT-pidentymä voi suureta lääkineen pitoisuuden suuretessa plasmassa. Siksi suositettua annosta ei saa ylittää. Moksifloksasiinihoidon hyöty tulee punnita tarkoin Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet -kohdassa olevan tiedon valossa, etenkin hoidettaessa vähemmän vakavia infektioita. Jos sydämen rytmihäiriöön sopivia löydöksiä ilmaantuu moksifloksasiinihoidon aikana, on hoito lopetettava ja EKG on rekisteröitävä.
- Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa vaikeaoireinen maksatulehdus on mahdollisesti johtanut maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset) (ks. kohta 4.8). Potilaita tulisi neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin ennen hoidon jatkamista, jos vaikeaoireisen maksasairauden merkkejä ja oireita ilmenee. Näitä ovat mm. nopeasti kehittyvä heikkous, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattinen enkefalopatia.  
Maksan toimintakokeita/tutkimuksia suositetaan, jos potilaalla on viitteitä maksan toimintahäiriöstä.
- Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu rakkuloivia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä ennen hoidon jatkamista, jos iho- ja/tai limakalvoreaktioita esiintyy.
- Kinolonien tiedetään voivan laukaista kouristuskohtauksia. Lääkettä on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin keskushermostosairaus, joka voi altistaa kouristuksille tai laskea kouristuskynnystä.
- Antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja koliittia (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvä ripuli) on raportoitu laajakirjoisten antibioottien, myös moksifloksasiinin, käytön yhteydessä. 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 antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia, epäillään tai sellainen todetaan, on antibioottihoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoito, lopetettava ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava välittömästi. Lisäksi on suoritettava asianmukaiset infektio- ja tartuntatauti- ja suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli.
- Moksifloksasiinia tulee käyttää harkiten myasthenia gravis -potilailla, sillä oireet voivat pahentua.
- Moksifloksasiinihoidon, kuten myös muiden kinoloniantibioottien käytön, yhteydessä voi potilaalle ilmaantua jännetulehduksia ja jännerepeytyksiä, eritoten vanhuksille ja samanaikaisesti kortikosteroideja saaville potilaille. Kivun tai tulehduksen ensioireiden ilmaantuessa on moksifloksasiinihoito lopetettava ja oireinen/oireiset raaja/t on pidettävä levossa.
- Munuaissairautta potevien vanhusten on käytettävä moksifloksasiinia varoen, elleivät he kykene nauttimaan riittävästi nesteitä, sillä dehydraatio lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä.
- Jos potilaan näkökyky heikkenee lääkkeen käytön yhteydessä tai ilmaantuu muita silmäoireita, on heti otettava yhteys silmälääkäriin.

- Kinolonien on todettu aiheuttavan valoyliherkkyysoireita. Tutkimukset ovat osoittaneet, että valoyliherkkyyden riski moksifloksasiinia käytettäessä on pienempi kuin muita kinoloneja käytettäessä. Potilaita on kuitenkin syytä neuvoa välttämään altistumista UV-valolle tai voimakkaalle ja/tai laajoille ihoalueille lankeavalle auringonvalolle moksifloksasiinihoidon aikana.
- Potilaat, joiden suvussa tai joilla itsellään on todettu glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, ovat kinolonihoidon aikana alttiita hemolyyttisille reaktioille. Siksi moksifloksasiinia on käytettävä varoen näille potilaille.
- Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssiongelma, Lapp-laktaasipuute tai glukoosi-galaktoosi malabsorptio ei pidä käyttää tätä lääkettä.
- Jos suoneen annettavaa hoitoa pidetään tarpeellisenä komplisoituneen sisäsynnytintulehduksen yhteydessä (johon liittyy esimerkiksi tubo-ovariaali tai sisäsynnyttimien paise), hoitoa Avelox 400 mg:n kalvopäällysteisillä tableteilla ei suositella.
- Sisäsynnytintulehduksen on voinut aiheuttaa fluorokinolonille resistentti *Neisseria gonorrhoeae*. Tällaisissa tapauksissa moksifloksasiinin kanssa pitäisi antaa toista sopivaa antibioottia (esim. kefalosporiinia), ellei moksifloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeaeta* voida sulkea pois. Jos kliinistä paranemista ei tapahdu kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoito on arvioitava uudelleen.
- 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).

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

##### Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

QT-ajan pidentyminen on mahdollista, kun käytetään samanaikaisesti moksifloksasiinia ja seuraavia lääkkeitä: Ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi) tai ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), neuroleptit (kuten fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi), trisykliset antidepressiiviset lääkkeet, jotkut mikrobilääkkeet (sparfloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini, malarialääkkeet, varsinkin halofantriini), tietyt antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini) ja muut (sisapridi, vinkamiini i.v., bepridiili, difemaniili). Tämä vaikutus voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, varsinkin kääntyvien kärkien takykardian, mahdollisuutta. Siksi moksifloksasiini on vasta-aiheinen potilaille, joita hoidetaan näillä lääkkeillä (katso myös kohta 4.3).

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

Annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä yli 80 %. Siksi näiden kahden lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositeta (ellei ole kyse yliannoksen hoidosta, ks. myös kohta 4.9).

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

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

##### *INR-arvon muutokset*

Oraalisten antikoagulanttien vaikutuksen voimistumista on todettu useilla potilailla, jotka ovat saaneet

antibiootteja, kuten flurokinoloneja, makrolideja, tetrasykliineja, sulfametoksatsoli-trimetopriimia ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila ovat riskitekijöitä. Usein on vaikea arvioida, aiheuttaako infektio vai antibioottihoito INR:n (international normalised ratio) häiriön. Varotoimenpiteenä voidaan seurata INR-arvoa tavallista useammin. Oraalisen antikoagulantin annosta on säädettävä tarvittaessa. Vaikka terveille vapaaehtoisille henkilöille tehdyssä moksifloksasiinin ja varfariinin yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu yhteisvaikutuksia lääkevalmisteiden välillä, yllämainitut varotoimenpiteet koskevat varfariinia ja muita antikoagulantteja.

Kliiniset lääketutkimukset ovat osoittaneet, että seuraavilla lääkkeillä ei ole moksifloksasiinin kanssa samanaikaisesti annettuna yhteisvaikutuksia: ranitidiini, probenesidi, ehkäisytabletit, kalsium, parenteraalisesti annettu morfiini, teofylliini ja itrakonatsoli.

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

#### Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ruoan kanssa, ei liioin maitotuotteiden kanssa.

### **4.6 Raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana. Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Palautuvia nivelvaurioita on kuvattu lapsilla, joita on hoidettu kinoloneilla, mutta tätä vaikutusta ei ole raportoitu esiintyneen moksifloksasiinille altistuneilla sikiöillä. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollinen riski ihmisille on tuntematon.

#### Imetys

Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana. Kuten muidenkin kinolonien, myös moksifloksasiinin on todettu aiheuttavan rustovaurioita kasvuvaiheessa olevien eläinten painoa kantavissa nivelissä. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että moksifloksasiini erittyy äidinmaitoon.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia moksifloksasiinin vaikutuksesta ajokykyyn ei ole tehty. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, voivat kuitenkin heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä aiheuttamiensa keskushermostovaikutusten (esim. pyöräytyksen, 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 haittavaikutukset moksifloksasiinin 400 mg:n (oraalisella ja sekventiaalisella) annolla ilmaantumistiheyden mukaisesti:

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

<b>Elinjärjestelmä- luokka</b>	<b>Yleiset</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Melko harvinaiset</b> ≥ 1/1000, < 1/100	<b>Harvinaiset</b> ≥ 1/10000, < 1/1000	<b>Erittäin harvinaiset</b> ≤ 1/10000
------------------------------------	-----------------------------------	---	--	--

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Yleiset</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Melko harvinaiset</b> ≥ 1/1000, < 1/100	<b>Harvinaiset</b> ≥ 1/10000, < 1/1000	<b>Erittäin harvinaiset</b> ≤ 1/10000
<b>Infektiot</b>	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammas ja emättimen hiivatulehdus			
<b>Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt</b>		Anemia Leukopenia/iota Neutropenia Trombosytopenia Trombosytoosi Eosinofilia veressä Protrombiiniajan pitenemä / INR-arvon suureneminen		Suurentunut protrombiinipitoisuus / INR-arvon pieneneminen
<b>Immuunijärjestelmän häiriöt</b>		Allergiset reaktiot (ks. kohta 4.4)	Anafylaksia, mukaan luettuna erittäin harvoin henkeä uhkaava šokki (ks. kohta 4.4), Allerginen turvotus / angioödeema (mukaan luettuna kurkunpään turvotus, mahdollisesti hengenvaarallinen, ks. kohta 4.4)	
<b>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</b>		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	
<b>Psykkiset häiriöt</b>		Ahdistusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaat tunne-elämä Depressio (erittäin harvoin päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen) Hallusinaatiot	Depersonalisaatio Psykoottiset reaktiot (päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen)

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Yleiset</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Melko harvinaiset</b> ≥ 1/1000, < 1/100	<b>Harvinaiset</b> ≥ 1/10000, < 1/1000	<b>Erittäin harvinaiset</b> ≤ 1/10000
<b>Hermoston häiriöt</b>	Päänsärky Pyörrytys	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (mukaan lukien erittäin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Huimaus Uneliaisuus	Hypestesia Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatiokyky (mukaan lukien kävelyn häiriöt pääasiassa pyörityksestä ja huimauksesta johtuen) Kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyvyn häiriö Puheen häiriöt Amnesia	Hyperestesia
<b>Silmäsairaudet</b>		Näköhäiriöt mukaan lukien diplopia ja hämärtynyt näkö (eritoten osana keskushermosto-reaktioita, ks. kohta 4.4)		
<b>Korva- ja sisäkorvahäiriöt</b>			Tinnitus	
<b>Sydänhäiriöt ja verisuonisto-häiriöt</b>	QT-ajan pitenemä potilailla joilla on hypokalemia (ks. kohta 4.4)	QT-ajan pitenemä (ks. kohta 4.4) Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Angina pectoris Vasodilataatio	Kammiotakyarytmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytkestoinen tajunnanmenetykset) Hypertensio Hypotensio	Määrittämättömät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)
<b>Hengityselin-häiriöt</b>		Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)		



<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleiset</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Melko harvinaiset</b> ≥ 1/1000, < 1/100	<b>Harvinaiset</b> ≥ 1/10000, < 1/1000	<b>Erittäin harvinaiset</b> ≤ 1/10000
<b>Ruoansulatuskanavanhäiriöt</b>	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu Ripuli	Ruokahaluttomuus Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranootinen koliitti, erittäin harvoin liittynyt hengenvaarallisiin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4)	
<b>Maksa- ja sappihäiriöt</b>	Transaminaasiarvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gamma-glutamyyli-transferaasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Ikterus Hepatiitti (voittopuolisesti kolestaattinen)	Vaikeaoireinen maksatulehdus, joka mahdollisesti johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4)
<b>Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt</b>		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Bulloosinen ihoreaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)
<b>Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt</b>		Nivelsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykäykset	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Nivelletulehdus Lihasnäykkyys Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Yleiset</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Melko harvinaiset</b> ≥ 1/1000, < 1/100	<b>Harvinaiset</b> ≥ 1/10000, < 1/1000	<b>Erittäin harvinaiset</b> ≤ 1/10000
<b>Munuais- ja virtsatiehäiriöt</b>		Dehydraatio	Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyyppiaineiden ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)	
<b>Yleisluntoiset ja annostuspaikan häiriöt</b>		Huonovointisuus (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: ohimenevä näön menetys, hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyysi, rhabdomyolyyysi, valoyliherkkyysreaktio (ks. kohta 4.4).

#### 4.9 Yliannostus

Mitään erityisiä hoitotoimenpidesuosituksia mahdollisessa moksifloksasiinin yliannostuksessa ei ole. Yliannostustapauksessa on aloitettava oireenmukainen hoito. Annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä yli 80 %. Oraalisissa yliannostustapauksissa saattaa lääkehiilen käyttö mahdollisimman pian olla potilaalle hyödyksi, sillä tämä hillitsee moksifloksasiinin systeemisen hyödynnettävyyden liiallista suurenemista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA14

#### Vaikutusmekanismi

Moksifloksasiini tehoaa *in vitro* moniin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin patogeeneihin. Moksifloksasiinin bakterisidinen vaikutus perustuu sen kykyyn estää bakteerien kahta eri topoisomeraasi-II:ta (DNA-gyraasientsyymiä ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, kopioitumiseen, korjautumiseen ja uudelleenjärjestäytymiseen. C8-metoksiryhmän vaikutuksesta lääkkeen teho näyttää lisääntyvän ja grampositiivisten bakteerien resistenttien mutanttien selekoituminen vähenevän verrattuna C8-H-ryhmään. C-7 asemassa oleva kookas bisykloamiiniryhmä estää lääkkeen aktiivisen poistumisen bakteerin sisältä – ilmiö, joka liittyy bakteerin *nor A*- tai *pmr A*-geneihin jotka ilmestyvät joissakin grampositiivisissa bakteereissa. Farmakodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että moksifloksasiinin bakterisidinen teho riippuu sen pitoisuudesta. Pienimmät bakterisidiset pitoisuudet (MBC) ovat yleensä samaa suuruusluokkaa

kuin pienimmät bakteerien kasvua estävät pitoisuudet (MIC).

#### Mahdolliset häiriöt bakteeriviljelytuloksiin

Moksifloksasiinihoito voi antaa väärän negatiivisen tuloksen viljeltäessä *Mycobacterium*-lajeja, sillä moksifloksasiini estää mykobakteerien kasvua.

#### Vaikutus ihmisen suolistoflooraan

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

#### Resistenssimekanismit

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

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

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

#### *In vitro* -herkkyystiedot

EUCAST kliiniset MIC-raja-arvot moksifloksasiinille (31.1.2006):

<b>Organismi</b>	<b>Herkkä</b>	<b>Resistentti</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> ryhmät A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> ja <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Lajista riippumattomat raja-arvot*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

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

Clinical and Laboratory Standards Institute™ -laitoksen (CLSI), aiemmin NCCLS-laitoksen, raja-arvot esitetään seuraavassa taulukossa MIC-kokeelle (mg/l) ja estorengaskokeelle (alueen halkaisija [mm]) kun on käytetty 5 µg:n moksifloksasiinikiekkoa.

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI), MIC:llä ja estorengkaalla määritetyt raja-arvot *Staphylococcus*-lajille ja valikoiville organismeille (M100-S17, 2007) ja MIC-raja-arvot anaeroobeille (M11-A7, 2007):

<b>Bakteeri</b>	<b>Herkkä</b>	<b>Intermediäärisesti herkkä</b>	<b>Resistentti</b>
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15 – 17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm

<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21 – 23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaerobit	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

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

<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (metisilliinille herkkä) <i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B) <i>Streptococcus milleri</i> -ryhmä* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> ja <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Ryhmä A)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp* <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Muut” mikro-organismit</u> <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti) <sup>+</sup>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <sup>+</sup>
<b>Luonnostaan resistentit organismit</b>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Kliininen teho on osoitettu hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa tyydyttävällä varmuudella herkissä kannoissa kliinisissä tutkimuksissa. # ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä fluorokinoloneille. <sup>+</sup> Resistenttien kantojen esiintyvyys > 50 % vähintään yhdessä maassa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Absorptio ja biologinen hyötyosuus

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

#### Distributio

Moksifloksasiini jakautuu nopeasti ekstravaskulaariseen tilaan. 400 mg:n annoksen jälkeen AUC on 35 m•gh/l. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa ( $V_{ss}$ ) on noin 2 l/kg. *In vitro*- ja *ex vivo*-tutkimuksissa proteiineihin sitoutumisen osuus on ollut noin 40 – 42 % riippumatta lääkeaineen pitoisuudesta. Moksifloksasiini sitoutuu seerumissa pääasiassa albumiiniin.

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

Kudos	Pitoisuus (p.o.)	Pitoisuuksien suhde kudoksen ja plasman välillä (p.o.)
Plasma	3,1 mg/l	--
Sylki	3,6 mg/l	0,75-1,3
Rakkulaneste	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Keuhkoputken limakalvo	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Keuhkorakkuloiden makrofagit	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
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 <sup>2</sup> mg/l	0,8-1,4 <sup>2,3</sup>
Synnyttimet*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* yksi 400 mg:n annos suoneen annettuna  
<sup>1</sup> 10 tuntia annon jälkeen  
<sup>2</sup> sitoutumattoman aineen pitoisuus  
<sup>3</sup> 3 - 36 tuntia annon jälkeen  
<sup>4</sup> infuusion lopussa

#### Metabolia

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

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

#### Eliminointuminen

Moksifloksasiini eliminoiduu plasmasta siten, että keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma 400 mg annoksen jälkeen on 179 –

246 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 24 – 53 ml/min, mikä viittaa siihen, että moksifloksasiini imeytyy osittain takaisin munuaistubuluksissa.

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

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

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

Moksifloksasiinin farmakokineettiset ominaisuudet eivät eroa merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuman arvoon > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> saakka). Munuaistoiminnan heiketessä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee jopa 2,5-kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Moksifloksasiini, kuten muutkin kinolonit, oli genotoksinen *in vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin bakteereja tai nisäkässoluja. Koska nämä vaikutukset voidaan selittää vaikutuksilla bakteerien gyraasientsyymiin ja - suurilla pitoisuuksilla - vaikutuksilla nisäkässolujen topoisomeraasi II:een, voidaan genotoksisuudella olettaa olevan kynnyspitoisuus. *In vivo* -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Voidaan siis todeta, että turvallisuusmarginaali potilaskäytössä olevilla hoitoannoksilla on riittävä. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotille tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

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

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

Kinolonien tiedetään aiheuttavan rustovaurioita kasvuvaiheessa olevien eläinten suurissa, painoa

kantavissa nivelissä. Pienin oraalinen moksifloksasiiniannos, joka aiheutti niveltoksisia vaikutuksia kasvaville koirille oli neljä kertaa suurempi suhteutettuna painoon (mg/kg) kuin suositettu terapeuttiivinen maksimiannos ihmiselle (400 mg 50 kg:n painoiselle ihmiselle). Tämä annos johti pitoisuuksiin plasmassa, jotka ovat 2 – 3 kertaa suurempia kuin ne pitoisuudet, jotka saadaan maksimihoitoannoksella.

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

Rotille, kaneille ja apinoille tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella moksifloksasiini kulkeutuu istukan läpi. Rotilla (per os ja i.v.) ja apinoilla (per os) tehdyt tutkimukset eivät tuoneet esiin merkkejä teratogeenisuudesta tai hedelmällisyyden heikkenemisestä moksifloksasiinia annettaessa. Vain i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kaniiden sikiöissä, mutta annos oli huomattavan maternotoksinen. Annokset, jotka ihmisellä antavat terapeuttiivisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmaan, aiheuttivat apinoille keskenmenojen määrän lisääntymistä. Rotilla todettiin sikiöiden painon laskua, keskenmenojen lisääntymistä, raskausajan vähäistä pidentymistä ja joidenkin uros- ja naaraspuolisten poikasten spontaanin aktiivisuuden lisääntymistä annoksilla, jotka olivat 63 kertaa niin suuria kuin suositetut ihmisen maksimihoitoannokset suhteutettuna painoon (mg/kg).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletitydin:

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

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

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### 6.3 Kesto aika

5 vuotta

### 6.4 Säilytys

#### Polypropyleeni/alumiini-läpipainopakkaukset

Säilytä alle 25°C:ssa.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

#### Alumiini/alumiini-foliopakkaukset

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ulkopakkaus, joka sisältää värittömiä tai valkoisia ja läpinäkymättömiä polypropyleeni/alumiini-läpipainopakkauksia:

Pakkaukset: 5, 7 ja 10 kalvopäällysteistä tablettia.

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

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus, pakkauskoko 1 tabletti ulkopakkauksessa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

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

Ei erityisohjeita.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Saksa. Puhelin 990-49-214-3071163, telefaksi 990-49-214-3050025.

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

14567

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

15.11.2002/30.11.2003

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.02.2009