

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA LÄÄKEMUODOISTA
VAHVUUDESTA VAHVUUKSISTA, ANTOREITISTÄ ANTOREITEISTÄ, HAKIJASTA
HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJASTA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
AT - Itävalta	Bayer Austria Gesellschaft m.b.H. Herbststraße 6-10 1160 Wien Itävalta	Avelox 400 mg - Filmtabletten	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
BE - Belgia	Bayer s.a.-n.v. Avenue Louise 143 B-1050 Bruxelles Belgia	AVELOX 400 MG	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
CY - Kypros	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi Athens Kreikka	AVELOX	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
CZ – Tsekin tasavalta	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
DE - Saksa	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen Saksa	Avalox 400 mg Filmtabletten	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
DK - Tanska	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
EE - Viro	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
EL - Kreikka	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi Athens Kreikka	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

ES - Espanja	RECORDATI ESPAÑA, SL Crta. De Zeneta, 149 30588 Murcia Espanja	HAVELOX 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
FI - Suomi	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
FR - Ranska	BAYER SANTE 13, rue Jean Jaurès 92807 PUTEAUX CEDEX Ranska	IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
HU - Unkari	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Unkari	AVELOX	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
IE - Irlanti	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Irlanti	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
IT - Italia	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italia	AVALOX	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
LT - Liettua	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
LU- Luxemburg	Bayer s.a.-n.v. Avenue Louise 143 B-1050 Bruxelles	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
LV - Latvia	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
MT - Malta	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen Saksa	Avalox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

NL - Alankomaat	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Alankomaat	Avelox 400 mg tablettien	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
PL - Puola	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
PT - Portugali	BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugali	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
SE - Ruotsi	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Saksa	Avelox	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
SI - Slovenia	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Slovenia	AVELOX 400 mg filmsko obložene tablete	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
SK - Slovakia	Bayer HealthCare AG 51 368 Leverkusen Slovakia	AVELOX 400	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
UK – Iso-Britannia	Bayer plc Bayer Schering Pharma Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Iso-Britannia	Avelox 400mg Tablets	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

Johdanto

Kalvolla päällystetyt Avalox-tabletit sisältävät 400 mg moksifloksasiinia hydrokloridina. Se on hyväksytty seuraavien bakteeri-infektioiden hoitoon, mikäli ne ovat moksifloksasiinille herkkien bakteerien aiheuttamia:

- Kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe
- Sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume, lukuun ottamatta vakavia tapauksia
- Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu).

Tabletteja on otettava suun kautta kerran vuorokaudessa enintään 10 päivän ajan käyttöaiheesta riippuen. Kliinisissä tutkimuksissa pisin hoitoaika on ollut 14 vuorokautta. Avalox hyväksyttiin ensimmäistä kertaa kesäkuussa 1999.

Tämä menettely on vastavuoroista tunnustamismenettelyä seuraava käsittelypyyntö. Vastavuoroinen tunnustamismenettely koskee yllämainittua muutoshakemusta, joka jätettiin kalvopäällysteisiä Avalox-tabletteja varten viitejäsenvaltio (Reference Member State, RMS) Saksalle ja osallistuville jäsenvaltioille (Concerned Member State, CMS) AT, BE, CY, CZ, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MT, NL, PL, PT, SE, SI, SK ja UK 5. joulukuuta 2006. Tämä vastavuoroisen tunnustamismenettelyn alainen muutoshakemusmenettely alkoi 7. joulukuuta 2006.

Vastavuoroisen tunnustamismenettelyn alaisessa muutoshakemuksessa DE/H/155/01/II/38 esitettiin käyttöaiheiden laajentamista koskemaan myös lieviä ja keskivaikeita lantion alueen tulehdussairauksia (PID) eli sukupuolielimistön yläosan tulehduksia, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus.

Avaloxn tehokkuutta ja turvallisuutta koskevat huomautukset ja huolenaiheet esitettiin ehdotetun käyttöaiheen osalta vastavuoroisen tunnustamismenettelyn alaisessa muutoshakemusmenettelyssä. Näiden huolenaiheiden valossa Belgia katsoi vastavuoroisen tunnustamismenettelyn aikana, että myönteistä hyödyn ja riskien suhdetta ei ollut osoitettu ja että luvan myöntämiseksi käyttöaiheelle tarvitaan vankempaa todistusaineistoa.

Koska näihin huolenaiheisiin ei löydetty ratkaisua muutoshakemusmenettelyn aikana, Belgia ilmoitti 19. lokakuuta 2007 CHMP:lle virallisen välimiesmenettelyä koskevan käsittelypyynnön jättämisestä komission asetuksen (EY) N:o 1084/2003 6 artiklan 12 kohdan nojalla.

Belgian esiin tuomiin ratkaisemattomiin päähuolenaiheisiin kuuluivat lääkevalmisteen tehokkuus moksifloksasiinille vastustuskykyisten *N. gonorrhoeae* -kantojen syntyessä ja ehdotetun käyttöaiheen kliiniset käyttömahdollisuudet. Turvallisuutta ajatellen huolenaiheena olivat hoidon pitempi kesto, riski hoidon vaikutuksista nuorten potilaiden rustoon ja QT-ajan pidentymisen riski.

Asian käsittelyä koskeva menettely alkoi 15. marraskuuta 2007, jolloin hyväksyttiin CHMP:n myyntiluvan haltijoille laatima kysymysluettelo.

Tehokkuus

Tätä käsittelypyyntöä edeltäneen muutoshakemusmenettelyn aikana ilmeni, että empiiristä lantion alueen tulehdussairauksien moksifloksasiinihoitoa tulisi välttää, koska suuri osa *N. gonorrhoeae* -kannoista on vastustuskykyisiä moksifloksasiinille ja muille kinoloneille. Esitettiin kuitenkin kysymys tämän yhteensopivuudesta kliinisen käytännön kanssa.

Käytettävissä olevien ohjeiden ja kliinisten tutkimusten tehokkuustietojen tarkistaminen osoitti, että moksifloksasiinia voidaan käyttää lantion alueen tulehdussairauksien hoidossa monoterapiana vasta silloin, kun käytettävissä on mikrobiologisia koetuloksia. Kliinisissä käytännöissä tämä rajoittuu tavallisesti tapauksiin, joissa ei ole mahdollista käyttää hyväksyttyä aktiivista ainetta sisältävää

yhdistelmää fluorokinolonille vastustuskykyistä *N. gonorrhoeae* -kantaa vastaan tai joissa erilainen hoitomuoto ei ole tuottanut toivottuja tuloksia.

CHMP katsoi, että fluorokinolonille vastustuskykyisten *N. gonorrhoeae* -kantojen syntyminen vuoksi moksifloksasiinia ei tulisi käyttää empiirisenä monoterapiana lievien ja keskivaikeiden lantion alueen tulehdussairauksien hoidossa, ellei voida sulkea pois mahdollisuutta, että kannat ovat vastustuskykyisiä moksifloksasiinille. Kliinisissä käytännöissä tämä merkitsisi, että moksifloksasiinia tulisi käyttää yhdessä hyväksytyin aktiivisen aineen kanssa fluorokinolonille vastustuskykyistä *N. gonorrhoeae* -kantaa vastaan (esim. kefalosporiini) lantion alueen tulehdussairauksien empiiriseen monoterapiahoitoon, ellei voida sulkea pois mahdollisuutta, että *N. gonorrhoeae* -kannat ovat vastustuskykyisiä moksifloksasiinille.

Jotta hoito koskisi kaikkia lantion alueen tulehdussairauksien etiologisia aineita, potilaalle tulisi antaa empiirisesti lääkeaineyhdistelmää, johon sisältyy myös toiseen antibioottiluokkaan kuuluvia aineita, kuten kefalosporiineja (esim. lihakseen 250 mg:n kerta-annos keftriaksonia). Tämä muistuttaisi muita suositeltuja altistusohjelmia, joissa käytetään lääkeaineyhdistelmiä.

Vaikka on hyvin tunnettua, että monoterapia parantaa hoitomyöntyvyyttä, tämä esimerkki yhdistelmäterapiasta ei heikentäisi hoitomyöntyvyyttä, sillä ehdotettua kefalosporiinia olisi annettava vain kerran lääkärintarkastuksen yhteydessä, ja vain moksifloksasiinihoitoa olisi jatkettava suun kautta. Vaikka on yleisesti tunnustettua, että noin 95 prosenttia lantion alueen tulehdussairauksia sairastavista naisista voidaan "ylihoitaa", jos heille annetaan tätä yhdistelmähoitoa, tämä on kuitenkin tärkeämpi asia kuin riski siitä, että 5 % pääasiassa hyvin nuoresta väestöstä ei saa hoitoa, mikä saattaa johtaa vakaviin, pitkäaikaisiin jälkitauteihin.

Turvallisuus

CHMP keskittyi asian käsittelyä koskevassa menettelyssä riskiin, että naisten QT-aika pidentyy useammin lantion alueen tulehdussairauksiin liittyvän pitkittyneen altistusohjelman yhteydessä (14 vuorokauden ohjelma 5 - 10 vuorokauden ohjelmaan verrattuna), riskiin, että hoitoa annetaan samanaikaisesti muiden QT-aikaan vaikuttavien aineiden kanssa sekä mahdollisiin rustoon kohdistuviin haittavaikutuksiin hoidettavassa väestönosassa.

QT-ajan pidentyminen on moksifloksasiinin tunnettu haittavaikutus. Käytettävissä olevat tiedot eivät antaneet todisteita lisääntyneestä sydäntauteihin sairastuvuudesta vertailukohtana käytettävään antibioottihoitoon verrattuna, etenkin nuoremman naisväestön osalta, vaikka muissa kokeissa QT-johtumisajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardia oli yleisempää naisilla kuin miehillä. Lantion alueen tulehdussairauksista kärsivät tavallisesti nuoret naiset, joilla on vähän taustalla olevia sairauksia ja niihin liittyvää lääkitystä. Analyysi sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten esiintyvyydestä ei paljastanut lantion alueen tulehdussairauksia sairastavien potilaiden alaryhmiä, joille moksifloksasiini muodostaisi merkittävämmän riskin kuin vertailukohteina käytetyt hoitomuodot.

CHMP katsoi, että enintään 14 vuorokauden ajan lantion alueen tulehdussairauksiin hoitoa saaneilla naisilla ei yleensä ole lisääntynyttä sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riskiä verrattuna lyhyempään hoitoon muissa käyttöaiheissa.

Mitä yleisiin sydämeen kohdistuviin haittavaikutuksiin tulee, lyhyen (enintään 5 vuorokautta) ja pidemmän (enintään 15 vuorokautta) moksifloksasiinihoidon välillä ei havaittu eroja. Lisäksi QT-ajan pidentymisen riskiä käsitellään jo riittävästi tuotetiedoissa, ja myyntiluvan haltija toteuttaa sitä koskevaa asianmukaista markkinoinnin jälkeistä seurantaa.

CHMP katsoi, että myyntiluvan haltijoiden tulisi kuitenkin jatkossa käsitellä lantion alueen tulehdussairauksiin liittyvää QT-ajan pidentymistä perusteellisesti tulevaisuudessa turvallisuuskertomuksissa (Periodic Safety Update Report, PSUR). Myyntiluvan haltija sitoutui seuraamaan tätä haittavaikutusta

seuraavassa turvallisuuskertomuksessa ja laatimaan päivitetyn riskinhallintasuunnitelman, jossa otetaan huomioon lievät ja keskivaikeat lantion alueen tulehdussairaudet uutena käyttöaiheena.

Koska alle 18-vuotiailla potilailla on mahdollisten rustoon kohdistuvien haittavaikutusten riski, ja koska lantion alueen tulehdussairauksia sairastavat pääasiassa nuoret naiset, lapsia ja nuoria koskevan vasta-aiheen sanamuotoa täsmennettiin niin, että valmiste on kontraindikoitu alle 18-vuotiailla potilailla.

Kaiken kaikkiaan CHMP katsoi, että moksifloksasiinin hyöty- ja riskisuhde lantion alueen tulehdussairauksien yli 14 vuorokautta kestävässä hoidossa on myönteinen. Ennen moksifloksasiinin määräämistä suoritettavia toimenpiteitä koskevia tietoja ja suosituksia on käsitelty riittävästi valmisteyhteenvetön ja pakkausselosteen vasta-aiheita sekä varoituksia ja käyttöön liittyviä varotoimia käsittelevissä kappaleissa.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

- CHMP tutki komission asetuksen (EY) N:o 1084/2003 6 artiklan 12 kohdan mukaisen käsittelypyynnön, joka koski Avalox-nimistä lääkevalmistetta ja liitännäisnimiä (ks. liite 1)
- CHMP katsoi, että on olemassa vankkaa todistusaineistoa Avaloxn tehokkuudesta *"lievien ja keskivaikeiden lantion alueen tulehdussairauksien eli sukupuolielimistön yläosan tulehdussairauksien hoidossa, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus"*, mutta koska *N. Gonorrhoeae* -kanta on kehittymässä vastustuskykyiseksi, moksifloksasiinia ei tule käyttää empiiriseen monoterapiaan, ellei voida sulkea pois moksifloksasiinille vastustuskykyisiä *N. gonorrhoeae* -kantoja.
- CHMP katsoi, että ehdotettuun käyttöaiheeseen ei odoteta liittyvän muita turvallisuutta koskevia huolenaiheita aiemmin hyväksytyihin käyttöaiheisiin verrattuna.
- Ottaen huomioon esitetyt tehokkuutta ja turvallisuutta koskevat tiedot, CHMP katsoi, että Avalox-nimisen lääkevalmisteen ja liitännäisnimien hyöty- ja riskisuhde *"lievien ja keskivaikeiden lantion alueen tulehdussairauksien eli sukupuolielimistön yläosan tulehdussairauksien hoidossa, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus"* on myönteinen empiiriseen monoterapiaan kohdistuvien rajoituksin;
- Näin ollen CHMP suositteli valmisteyhteenvedon kappaleiden 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 ja 5.2 sekä pakkausselosteen asiaankuuluvien kappaleiden tarkistamista Avalox-nimisen lääkevalmisteen ja liitännäisnimien osalta liitteen III mukaisesti (ks. liite I).

LIITE III

**KORJAUKSET VALMISTEYHTEENVETOON JA PAKKAUSSELOSTEESEEN
(VAIN OLENNAISET KAPPALEET)**

VALMISTEYHTEENVETO

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

[Kauppanimi] 400 mg:n tabletit on tarkoitettu seuraavien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon:

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

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

[Kauppanimi] 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

[Kauppanimi] 400 mg:n kalvopäällysteisten tablettien hoitoaikojen tulisi olla seuraavat:

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

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

Suosittelua 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 potilaille, joilla on aiemmin ollut kinolonihoitoon 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 ± 26 millisekuntia, 1,4 % verrattuna lähtöarvoon. Veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä saavien potilaiden on käytettävä varoen moksifloksasiinia. Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin proarytmialle altistava tila, 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 suureta lääkeaineen 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 henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4.8). Potilaita tulisi neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin ennen hoidon jatkumista, 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.
- Kinolonien tiedetään voivan laukaista kouristuskohtauksia. Lääkettä on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin keskushermostosairaus, joka voi altistaa kouristuksille tai laskea kouristuskynnystä.

- Antibioottihoitoon liittyvää koliittia (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti) on raportoitu laajakirjoisten antibioottien, myös moksifloksasiinin, käytön yhteydessä. Siksi on tärkeää ottaa tällaisen diagnoosin mahdollisuus huomioon potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli moksifloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Tarpeelliset hoitotoimenpiteet on aloitettava viipymättä. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia.
- Moksifloksasiinihoidon, kuten myös muiden kinoloniantibioottien käytön, yhteydessä voi potilaalle ilmaantua jännetulehduksia ja jännerepeytymiä, 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 muilla kinoloneilla 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 kinolonihoitoon 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 [Kauppanimi] 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).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA14

Vaikutusmekanismi

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

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):

Organismi	Herkkä	Resistentti
<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 estorengaalla määritetyt raja-arvot *Staphylococcus*-lajille ja valikoiville organismeille (M100-S17, 2007) ja MIC-raja-arvot anaeroobeille (M11-A7, 2007):

Bakteeri	Herkkä	Intermediäärisesti herkkä	Resistentti
<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 resistenssilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektoita hoidettaessa. Tarvittaessa on neuvoteltava asiantuntijan kanssa jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infektoissa kyseenalaiseksi.

- **Yleisesti herkät lajit**

<ul style="list-style-type: none"> - <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)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> - <i>Haemophilus influenzae</i>* - <i>Haemophilus parainfluenzae</i>* - <i>Klebsiella pneumoniae</i>*[#] - <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*

<ul style="list-style-type: none"> - <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>*

- **Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma**

<ul style="list-style-type: none"> - <u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> - <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti)⁺ - <u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> - <i>Enterobacter cloacae</i>* - <i>Escherichia coli</i>* - <i>Klebsiella oxytoca</i> - <i>Neisseria gonorrhoeae</i>*⁺
--

- **Luonnostaan resistentit organismit**

<ul style="list-style-type: none"> - <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 fluorokinololeille.
- ⁺ 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 havaittu 400 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen:

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

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

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.

Eliminoituminen

Moksifloksasiini eliminoituu plasmasta siten, että keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Keskimääräinen näennäinen kokonaispuhdistuma 400 mg:n annoksen jälkeen on 179 – 246 ml/min. Munuaishuuhdistuma 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/1,73m² saakka). Munuaistoiminnan heiketessä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee jopa 2,5-kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73m²).

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.

PAKKAUSSELOSTE

1. MITÄ [KAUPPANIMI] 400 MG -TABLETIT OVAT JA MIHIN NIITÄ KÄYTETÄÄN

[Kauppanimi] on antibiootti, joka kuuluu kinolonisukuun. [Kauppanimi] 400 mg -tabletin sisältämä vaikuttava aine, moksifloksasiini on fluorokinoloniryhmään kuuluva antibiootti. [Kauppanimi] vaikuttaa tappamalla infektioita aiheuttavia bakteereita, jos ne ovat valmisteen vaikuttavalle aineelle, moksifloksasiinille, herkkiä bakteereita.

[Kauppanimi] 400 mg -tabletti on tarkoitettu aikuisille seuraavien bakteerien aiheuttamien tulehdussairauksien hoitoon:

- Kroonisen keuhkoputkitulehduksen akuutti pahenemisvaihe
 - Sairaalan ulkopuolella saatu keuhkoinfektio (keuhkokuume), lukuun ottamatta vakavia tapauksia
 - Akuutti bakteerien aiheuttama sivuontelotulehdus (akuutti bakteeriperäinen sinuiitti).
 - Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus eli ylempien synnytyselinten tulehdus, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus.
- [Kauppanimi]-tabletit eivät riitä yksinomaiseksi hoidoksi tällaisiin tulehduksiin, minkä vuoksi lääkärin tulee määrätä jokin toinen antibiootti [Kauppanimi]-tablettien lisäksi ylempien synnytyselinten tulehdukseen (ks. kohta 2. *Ennen kuin käytät [Kauppanimi] ..., Ole erityisen varovainen ..., Ennen kuin otat [Kauppanimi] 400 mg -tabletteja*).

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT [KAUPPANIMI] 400 MG -TABLETTEJA

Ota yhteyttä lääkäriisi, jos et ole varma, kuulutko johonkin seuraavista potilasryhmistä.

Älä käytä [Kauppanimi] 400 mg -tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) moksifloksasiinille, muille kinoloniantibiooteille tai [Kauppanimi] 400 mg -tablettien jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6. *Muuta tietoa*)
- jos olet raskaana tai imetät
- jos olet alle 18-vuotias
- jos sinulla on aiemmin ollut jännesairaus kinolonihoidon yhteydessä. (ks. kohta *Ole erityisen varovainen...* ja kohta 4. *Mahdolliset haittavaikutukset*)
- jos sinulla on jokin synnynnäinen tai muu tila, johon liittyy tiettyjä muutoksia EKG:ssä eli sydänsähkökäyrässä
- jos sinulla on häiriöitä veren suolatasapainossa, etenkin jos kaliumpitoisuus on pieni (hypokalemia) eikä sitä ole vielä hoidettu
- jos sydämesi lyö hyvin hitaasti (sydämen harvalyöntisyys)
- jos sydämesi on heikko (sydämen vajaatoiminta)
- jos sinulla on todettu sydämen rytmihäiriöitä
- jos käytät muita lääkkeitä, jotka aiheuttavat tiettyjä poikkeavia EKG-muutoksia (katso kohta *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö*).
Tämä johtuu siitä, että [Kauppanimi] voi aiheuttaa tiettyjä EKG-muutoksia eli pidentää QT-aikaa, mikä tarkoittaa sydämen sähköimpulssien johtumisen hidastumista.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus tai maksaentsyymiarvot (transaminaasiarvot) ovat nousseet yli viisinkertaisiksi normaaleihin viitearvoihin nähden.

Ole erityisen varovainen [Kauppanimi] 400 mg -tablettien suhteen

Ennen kuin otat [Kauppanimi] 400 mg -tabletteja

- [Kauppanimi] voi aiheuttaa EKG-muutoksia (muutoksia sydänsähkökäyrään). Jos saat parhaillaan lääkettä, joka pienentää veren kaliumpitoisuutta, puhu lääkärisi kanssa ennen [Kauppanimi]-tablettien ottamista. Jos sinulle ilmaantuu sydämentykytystä tai sydämen rytmihäiriöitä hoidon aikana, ota heti yhteys lääkäriisi. Hän tarkistaa tarvittaessa sydämesi lyöntirytmän EKG-tutkimuksen (sydänsähkökäyrä) avulla.

- Jos sinulla on epilepsia tai muu mahdollisesti kouristuksia aiheuttava sairaus, keskustele lääkärisi kanssa ennen [Kauppanimi]-tablettien ottamista. Jos sinulla tai suvussasi on todettu glukoosi-6-fosfaattihydrogenaasin puutos (harvinainen perinnöllinen sairaus), kerro siitä lääkärillesi, jotta hän arvioi, sopiiko [Kauppanimi]-hoito sinulle.
- Jos sinulla on komplisoitunut sisäsynnytintulehdus (johon liittyy esimerkiksi munanjohtimen ja munasarjojen tai sisäsynnyttimien paise), ja lääkäri pitää suoneen annettavaa hoitoa tarpeellisena, hoito [Kauppanimi]-tableteilla ei sovi.
- Ylempien synnyttelinten lievien tai kohtalaisten tulehdusten hoitoon lääkärin pitää määrätä toinen antibiootti [Kauppanimi]-valmisteen lisäksi. Jos oireet eivät parane 3 vuorokauden hoidon jälkeen, ota yhteys lääkäriin.

Kun otat [Kauppanimi] 400 mg –tabletteja

- Sydänhäiriöiden riski saattaa kasvaa annosta suurennettaessa. Tämän vuoksi sinun tulee noudattaa määrättyä annostusta.
- Harvinaisissa tapauksissa sinulle voi ilmetä vakava äkillinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio/sokki) jopa ensimmäisen annoksen yhteydessä, ja siihen liittyy seuraavia oireita: painon tunne rinnassa, huimauksen tunne, pahoinvointi tai pyöritys tai huimaus seisomaan noustessa. Jos tällaista ilmenee, lopeta [Kauppanimi]-tablettien käyttö ja hakeudu viipymättä lääkärin hoitoon.
- [Kauppanimi] saattaa aiheuttaa äkillisen ja vaikean maksatulehduksen, joka voi johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4. *Mahdolliset haittavaikutukset*). Ota yhteys lääkäriisi ennen kuin jatkat lääkkeen käyttöä, jos sinulle ilmaantuu seuraavanlaisia oireita: nopeasti alkanut huonovointisuus ja/tai oksentelu yhdessä silmän valkuaisten keltaisuuden kanssa, tummavirtsaisuus, ihon kutina, verenvuototaipumus tai maksan aiheuttama aivosairaus (oireina heikentyneestä maksan toiminnasta tai äkillisestä ja vaikeasta maksatulehduksesta).
- Antibiootit, mukaan lukien [Kauppanimi], saattavat aiheuttaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen. Jos sinulle ilmaantuu voimakas ja pitkäkestoinen ripuli tai havaitset verta tai limaa ulosteissasi, lopeta [Kauppanimi]-tablettien käyttäminen ja ota heti yhteys lääkäriisi. Tällaisessa tilanteessa et saa ottaa suoltesi toimintaa lamaavia tai hidastavia lääkkeitä.
- Jännetulehduksia ja jänteiden kipua voi ilmetä toisinaan [Kauppanimi]-tablettien käytön yhteydessä erityisesti iäkkäille tai samanaikaisesti kortisonivalmisteita käyttäville potilaille. Ensimmäisistä kipu- tai tulehdustuntemuksista alkaen tulee lääkitys lopettaa, ja kyseinen raaja on pidettävä levossa. Ota yhteys lääkäriin välittömästi.
- Jos olet iäkäs ja jos munuaistoimintasi on heikentynyt, huolehdi siitä, että juot riittävästi nestettä, ettei nestehukka aiheuta munuaisten toiminnan heikkenemistä entisestään.
- Jos näkösi heikkenee tai sinulle ilmaantuu muita silmäoireita [Kauppanimi]-hoidon aikana, ota heti yhteys silmälääkäriin.
- Kinoloniantibioottien tiedetään voivan aiheuttaa valoyliherkkyysreaktioita (herkkyyttä auringonvalolle ja UV-säteille). Sinun on vältettävä pitkäkestoista altistumista auringonvalolle tai voimakasta auringonvaloa sekä solariumia ja UV-säteilyn lähteitä [Kauppanimi]-hoidon aikana.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

[Kauppanimi]-hoidon aikana on huomioitava seuraavat:

- Jos käytät [Kauppanimi]-tabletteja samanaikaisesti tiettyjen muiden sydämeen vaikuttavien lääkkeiden kanssa sydämen rytmin muuttumisen vaara on suurentunut. [Kauppanimi]-hoidon aikana ei pidä siksi käyttää seuraavia lääkkeitä: rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokiniidiini, disopyramidi, amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), neuroleptit (esim. fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi), trisykliset depressiolääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, laskimoon annettava erytromysiini, pentamidiini, malarialääkkeet etenkin halofantriini), tietyt allergialääkkeet (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini) sekä muut lääkkeet (esim. sisapridi, laskimoon annettava vinkamiini, bepridiili ja difemaniili).

- Magnesiumia tai alumiinia sisältävät lääkkeet, kuten antasidit ruoansulatushäiriöihin, tai rautaa tai sinkkiä sisältävät lääkkeet, didanosiinia sisältävät lääkkeet tai sukralfaattia sisältävät lääkkeet ruoansulatuskanavan häiriöiden hoitoon voivat heikentää [Kauppanimi]-tablettien vaikutusta. Sen vuoksi [Kauppanimi]-tabletit on otettava 6 tuntia ennen muita lääkkeitä tai 6 tuntia niiden jälkeen.
- Suun kautta otettavan lääkehiilen käyttö samanaikaisesti [Kauppanimi]-tablettien kanssa heikentää [Kauppanimi]-tablettien vaikutusta. Sen vuoksi näiden käyttämistä yhdessä ei suositella.
- Jos käytät samanaikaisesti suun kautta otettavia veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (esim. varfariinia), lääkärisi saattaa katsoa veresi hyytymisajan seuraamisen tarpeelliseksi.

[Kauppanimi] 400 mg -tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Ruoka tai maitotuotteet eivät vaikuta [Kauppanimi]-tablettien tehoon.

Raskaus ja imetys

Älä ota [Kauppanimi]-tabletteja, jos olet raskaana tai imetät.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

[Kauppanimi] voi aiheuttaa joillekin potilaille huimausta tai pyörrytystä. Jos sinulla ilmenee tällaista, älä aja äläkä käytä koneita.

Tärkeää tietoa [Kauppanimi] 400 mg -tablettien sisältämisestä aineista

[Kauppanimi]-tabletit sisältävät laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN [KAUPPANIMI] 400 MG -TABLETTEJA KÄYTETÄÄN

Ota [Kauppanimi] 400 mg -tabletteja juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Tavanomainen annos aikuisille on yksi 400 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

[Kauppanimi]-tabletit otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina (kitkerän maun välttämiseksi) runsaan nestemäärän kanssa. Tabletit voidaan ottaa aterioista riippumatta. Tabletit suositellaan otettavaksi suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Iäkkäiden potilaiden, alipainoisten potilaiden tai munuaisvaivoja sairastavien annostusta ei tarvitse muuttaa.

Hoidon kesto riippuu infektion tyypistä. Ellei lääkärisi ole antanut toisenlaisia hoito-ohjeita, suositellut [Kauppanimi]-hoidon kestoajat ovat:

- Kroonisen keuhkoputkitulehduksen äkillisen pahenemisen yhteydessä 5–10 vuorokautta
- Sairaalan ulkopuolella saadun keuhkoinfektion (keuhkokuumeen), vakavia tapauksia lukuun ottamatta, yhteydessä 10 vuorokautta
- Sivuonteloiden tulehduksen (akuutti bakteeriperäinen sinuiitti) yhteydessä 7 vuorokautta.
- Lievän tai kohtalaisen sisäsynnytintulehduksen, mukaan lukien munanjohtimen tulehduksen ja kohdun limakalvon tulehduksen yhteydessä 14 vuorokautta

On tärkeää, että jatkat hoitoa sen loppuun saakka, vaikka olosi tuntuisikin paremmalta muutaman päivän jälkeen. Jos lopetat lääkityksen liian aikaisin, infektio ei ehkä ole parantunut täysin, infektio voi uusiutua tai voitisi voi huonontua ja saatat myös kehittää bakteeriresistenssin antibiootille.

Suositteluja annoksia ja hoitoaikoja ei saa ylittää (ks. kohta 2. *Ennen kuin käytät [Kauppanimi]..., Ole erityisen varovainen...*).

Jos otat enemmän [Kauppanimi] 400 mg -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän kuin sinulle määrätyn yhden tabletin vuorokaudessa, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon ja, jos mahdollista, ota jäljellä olevat tabletit, pakkaus tai tämä pakkausseloste mukaasi voidaksesi näyttää lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, mitä olet ottanut.

Jos unohtat ottaa [Kauppanimi] 400 mg -tabletteja

Jos unohtat ottaa tabletin, ota se heti muistaessasi samana päivänä. Jos et jonakin päivänä ota tablettia, ota seuraavana päivänä tavanomainen annos (yksi tabletti). Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Jos lopetat [Kauppanimi] 400 mg -tablettien käytön

Jos lopetat tämän lääkkeen käytön liian aikaisin, infektio ei ehkä ole parantunut täysin. Kysy neuvoa lääkäriltä, jos haluat lopettaa tablettien ottamisen ennen lääkekuurin päättymistä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.