

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxifloxacin Accord 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen, pitkulainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 19,4 x 7,8 mm  $\pm$ 0,2 mm ja paksuus 5,84 mm  $\pm$ 0,3 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Moxifloxacin Accord on tarkoitettu seuraavien moksifloksasiinille herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon vähintään 18-vuotiaille potilaille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Moksifloksasiinia tulee käyttää seuraavien käyttöaiheiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti näihin infektioihin suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista:

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti
- keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien.

Moksifloksasiinia tulee käyttää seuraavien käyttöaiheiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti näiden infektioiden aloitushoitoon suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista tai kun ne eivät ole tehonneet:

- sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume, pois lukien vaikeat tapaukset
- lievä tai keskivaikea sisäsynnytintulehdus (eli ylempien synnytyselinten tulehdus, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus), johon ei liity tubo-ovariaalista tai sisäsynnyttimien paisetta.

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

- Moxifloxacin Accord -valmisteella voidaan saattaa loppuun myös seuraavien käyttöaiheiden hoitokuuri, jos potilaan tila on kohentunut aluksi laskimoon annetulla moksifloksasiinihoidolla:
- sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot.

Moxifloxacin Accord -valmistetta ei saa käyttää hoidon aloitukseen iho- tai pehmytkudosinfektioissa

eikä vaikeassa sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa.

Bakteerilääkkeiden käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### *Aikuiset*

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

#### *Heikentynyt munuaisten/maksan toiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt lievästi, keskivaikeasti tai vaikeasti tai jotka tarvitsevat pysyvää dialyysihoitoa, eli hemodialyysia tai jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD-hoitoa) (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

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

#### *Muut erityisryhmät*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai pienipainoisille potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

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

### Hoidon kesto

Moxifloxacin Accord -valmisteella annettavan hoidon kesto:

- |  |                  |
|--|------------------|
| - keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen,<br>keuhkoputkitulehdus mukaan lukien | 5–10 vuorokautta |
| - sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume                                     | 10 vuorokautta   |
| - akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti                                       | 7 vuorokautta    |
| - lievä tai keskivaikea sisäsynnyttulehdus                                     | 14 vuorokautta   |

Moksifloksasiinia on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa pisimmillään 14 vuorokauden hoidossa.

Sekventiaalinen hoito (aluksi laskimoon, sitten suun kautta)

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

Suosittelua annosta (400 mg kerran vuorokaudessa) ja hoidettavan käyttöaiheen mukaista hoidon kesto 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 vuoden ikä.
- Aiempi kinolonihoidon liittynyt jännesairaus/-vaiva.

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

- synnynnäinen tai varmennettu ei-perinnöllinen QT-ajan pidentyminen
- elektrolyyttitasapainon häiriöitä, erityisesti hoitamaton hypokalemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- aiemmin esiintyneitä oireisia sydämen rytmihäiriöitä.

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

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

##### QT<sub>c</sub>-ajan pidentyminen ja mahdollisesti QT<sub>c</sub>-ajan pidentymiseen liittyvät kliiniset tilat

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

Veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä saavien potilaiden on käytettävä varoen moksifloksasiinia (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5).

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin proarytmialle altistava tila, 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 suurentaa lääkeaineen pitoisuuden suuretessa plasmassa. Siksi suositeltua annosta ei saa ylittää.

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

##### Yliherkkyys / allergiset reaktiot

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

### Vaikeat maksasairaudet

Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on 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 merkkejä 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 lääkäriinsä 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 laskea kouristuskynnystä. Jos kouristuksia ilmenee, moksifloksasiinihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

### Perifeerinen neuropatia

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

### Psykykkiset reaktiot

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

### Antibioottihoitoon liittyvä ripuli, myös koliitti

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

### Potilaat, joilla on myasthenia gravis

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

### Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoitoon.

aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteen saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä.

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

#### Aortan aneurysma ja dissekaatio

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on suurentunut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen etenkin vanhemmilla ihmisillä. Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa aortan aneurysman tai dissekaation (esimerkiksi Marfanin oireyhtymä, vaskulaarinen Ehlers–Danlosin oireyhtymä, Takayasun arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, tiedossa oleva ateroskleroosi). Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

#### Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

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

#### Näköhäiriöt

Jos potilaan näkökyky heikkenee tai hänelle ilmaantuu muita silmään kohdistuvia vaikutuksia, on heti konsultoitava silmälääkärää (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

#### Häiriöt veren sokeripitoisuudessa

Moksifloksasiinin, kuten kaikkien fluorokinolonien, 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. Hypoglykeemista koomaa on raportoitu. Diabetesta sairastavien potilaiden veren sokeripitoisuuden huolellista seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.8).

#### Valoherkkyyksireaktioiden ehkäisy

Kinolonien on osoitettu aiheuttavan valoherkkyyksireaktioita. Tutkimusten mukaan valoherkkyyden riski on kuitenkin pienempi moksifloksasiinin kuin muiden kinolonien käytössä. Potilasta on silti kehoitettava välttämään moksifloksasiinihoidon aikana altistusta sekä UV-säteilylle että laajoille ihoalueille kohdistuvalle ja/tai voimakkaalle auringonvalolle.

#### Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos potilaalla itsellään tai suvussa altistaa kinolonihoidon aikana hemolyyttisille reaktioille. Siksi moksifloksasiinia on käytettävä varoen näille potilaille.

#### Potilaat, joilla on sisäsynnyntulehdus

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

Sisäsynnyntulehduksen aiheuttajana voi olla fluorokinolonille vastustuskykyinen *Neisseria gonorrhoeae*. Siksi empiirisen moksifloksasiinin kanssa pitäisi tällöin antaa toista sopivaa antibioottia

(esim. kefalosporiinia), jollei moksifloksasiinille vastustuskykyistä *Neisseria gonorrhoeae* -infektiota voida poissulkea. Jos potilaan tila ei ole kliinisesti kohentunut kolmen hoitovuorokauden jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

#### Potilaat, joilla on tiettyjä komplisoituneita iho- tai pehmytkudosinfektioita

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

#### Vaikutus biologisiin testeihin

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

#### Potilaat, joilla on MRSA-infektio

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

#### Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonien ja fluorokinolonien saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä.

Moksifloksasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimmäisiä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

#### Pediatriset potilaat

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

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

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

- ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- psykoosilääkkeet (kuten fentiatsiinit, pimotsidi, sertindoli, haloperidoli, sultopridi)
- trisykliset antidepressiiviset lääkkeet
- 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 potilaalle, joka käyttää kaliumpitoisuutta mahdollisesti pienentäviä lääkkeitä (esim. loop- ja tiatsididiureetit, laksatiivit ja peräruiskeet [suuret annokset], kortikosteroidit, amfoterisiini B) tai joihin liittyy kliinisesti merkittävä bradykardia.

Kahden- tai kolmenarvoisia kationeja sisältävien valmisteiden (esim. magnesiumia tai alumiinia sisältävät antasidit, didanosini-tabletit, sukralfaatti ja rautaa tai sinkkiä sisältävät valmisteet) ja moksifloksasiinin ottamisen välillä on oltava noin 6 tuntia.

Aktiivihiihden antaminen samanaikaisesti suun kautta otettavan 400 mg:n moksifloksasiiniannoksen kanssa esti selvästi moksifloksasiinin imeytymistä ja vähensi sen systeemistä hyötyosuutta yli 80 %. Siksi näiden kahden lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella (paitsi yliannostuksen hoitoon, ks. myös kohta 4.9).

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

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

#### *INR-arvon muutokset*

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

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

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

#### Yhteisvaikutus ruoan kanssa

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet määritellään 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 ( $< 1/10\ 000$ )

| <b>Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)</b> | <b>Yleinen</b>   | <b>Melko harvinainen</b>   | <b>Harvinainen</b>  | <b>Hyvin harvinainen</b>   |
|---------------------------------------|--|--|---|--|
| <b>Infektiot</b>                      | Vastustuskykyisten bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. suun sammas ja emättimen hiivatulehdus |  |   |  |
| <b>Veri ja imukudos</b>               |  | Anemia<br>Leukopenia(t)<br>Neutropenia<br>Trombositopenia<br>Trombositemia<br>Veren eosinofilia<br>Protrombiiniajan piteneminen / INR-arvon suureneminen |   | Protrombiinipitoisuuden suureneminen / INR-arvon pieneneminen<br>Agranulosytoosi |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>             |  | Allerginen reaktio (ks. kohta 4.4)   | Anafylaksi, myös henkeä uhkaava sokki joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa (ks. kohta 4.4)<br>Allerginen turvotus / angioedeema (myös kurkunpään turvotus, |  |



|                                      |                      |   |   |   |
|--------------------------------------|----------------------|---|---|---|
|                                      |                      |   | mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)  |   |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |                      | Hyperlipidemia  | Hyperglykemia<br>Hyperurikemia  | Hypoglykemia  |
| <b>Psyykkiset häiriöt*</b>           |                      | Ahdistuneisuus-reaktiot<br>Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio  | Epävakaa tunne-elämä<br>Masennus (joka joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa voi aiheuttaa itsetuhoista käyttäytymistä, kuten itsemurha-ajatuksia tai itsemurhayrityksiä, ks. kohta 4.4)<br>Aistiharha  | Depersonalisaatio<br>Psykoottiset reaktiot (jotka mahdollisesti aiheuttavat itsetuhoista käyttäytymistä, kuten itsemurha-ajatuksia tai itsemurhayrityksiä, ks. kohta 4.4) |
| <b>Hermosto*</b>                     | Päänsärky<br>Huimaus | Parestesia ja dysestesia<br>Makuhäiriöt (myös ageusia joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa)<br>Sekavuus ja desorientaatio<br>Unihäiriöt (yleensä unettomuus)<br>Vapina<br>Kiertohuimaus<br>Uneliaisuus | Hypestesia<br>Hajuaistin häiriöt (myös anosmia)<br>Epänormaalit unet<br>Koordinaatiokyvyn heikkeneminen (myös erityisesti heite- tai kiertohuimauksesta johtuvat kävelyn häiriöt)<br>Kouristukset, myös grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4)<br>Keskittymiskyvyn häiriintyminen<br>Puheen häiriöt<br>Muistinmenetys<br>Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia | Hyperestesia  |
| <b>Silmät*</b>                       |                      | Näköhäiriöt, myös kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen (erityisesti keskushermostoon liittyvien reaktioiden yhteydessä, ks. kohta 4.4)   | Fotofobia   | Ohimenevä näönmenetys (erityisesti keskushermostoon liittyvien reaktioiden yhteydessä, ks. kohdat 4.4 ja 4.7)   |
| <b>Kuulo ja</b>                      |                      |   | Tinnitus  |   |

|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| <b>tas apainoe lin*</b>                         |  |  | Kuulon heikkeneminen, myös kuurous (yleensä korjaantuva)   |  |
| <b>Sydän</b>                                    | QT-ajan pitenemä potilailla, joilla on hypokalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) | QT-ajan pitenemä (ks. kohta 4.4)<br>Sydämentykytys<br>Takykardia<br>Eteisvärinä<br>Rasitusrintakipu  | Kammiotaky-arytmiat<br>Synkopee (ts. akuutti ja lyhytkestoinen tajunnanmenetys)  | Määrittämättömät rytmihäiriöt<br>Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4)<br>Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)                      |
| <b>Verisuonisto</b>                             |  | Vasodilataatio   | Hypertensio<br>Hypotensio  | Verisuonitulehdus  |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |  | Hengenahdistus (myös astmaattiset tilat)   |  |  |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     | Pahoinvointi<br>Oksentelu<br>Ruoansulatuskanavan ja vatsan kivut<br>Ripuli | Ruokahalun heikkeneminen ja syömisen väheneminen<br>Ummetus<br>Dyspepsia<br>Ilmavaivat<br>Gastriitti<br>Amylaasiarvon suureneminen   | Nielemisvaikeus<br>Suutulehdus<br>Antibioottihoidon liittyvä koliitti (myös pseudomembraanoinen koliitti, johon on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa liittynyt henkeä uhkaavia komplikaatioita, ks. kohta 4.4) |  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           | Transaminaasiarvojen suureneminen  | Maksan toiminnan heikkeneminen (myös LDH-arvon suureneminen)<br>Bilirubiiniarvon suureneminen<br>Glutamyyli transferaasiarvon suureneminen<br>Veren alkalisen fosfataasin arvon suureneminen | Keltaisuus<br>Hepatiitti (lähinnä kolestaattinen)  | Nopeasti alkava ja vaikeaoireinen maksatulehdus, josta voi seurata henkeä uhkaava maksan vajaatoiminta (myös kuolema, ks. kohta 4.4) |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                 |  | Kutina<br>Ihottuma<br>Nokkosihottuma<br>Ihon kuivuus   |  | Rakkulaiset ihoreaktiot, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti                    |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
|   |  |  |  | henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)  |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos*</b>                 |  | Nivelkipu<br>Lihaskipu   | Jännetulehdus (ks. kohta 4.4)<br>Lihaskouristus<br>Lihasnäykäykset<br>Lihashäikkous  | Jännerepeämä (ks. kohta 4.4)<br>Niveltulehdus<br>Lihashäikkous<br>Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4) |
| <b>Munuaiset ja virtsatie</b>                         |  | Elimistön kuivuminen   | Munuaistoiminnan heikkeneminen (myös veren ureatyppi- [BUN] ja kreatiniini-pitoisuuden suureneminen)<br>Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) |   |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*</b> |  | Sairaudentunne (pääasiallisesti voimattomuus tai uupumus)<br>Kiputilat (myös selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu)<br>Hikoilu |  |   |

\* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä häiritseviä ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, muistin heikkeneminen, unihäiriöt sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia häirtävaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on ilmoitettu joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa seuraavia häirtävaikutuksia, joita voi ilmetä myös moksifloksasiinihoidon aikana: kohonnut kallonsisäinen paine (mukaan lukien aivojen pseudotuumori), hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia, rbdomyolyyysi, valoherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.4).

### **Epäillyistä häirtävaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häirtävaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häirtätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtävaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtävaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

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

Suun kautta otetun moksifloksasiinin on todettu muuttavan tutkittavien suolistoflooraa seuraavasti: *Escherichia coli*-, *Bacillus*-, *Enterococcus*-, ja *Klebsiella*-lajien määrät pienenevät, 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 heikennä moksifloksasiinin antibakteerista vaikutusta. Muut resistenssimekanismit, kuten läpäisevyyden esteet (tavallisia *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerissa) sekä ulospumppausmekanismit, voivat myös vaikuttaa bakteerin moksifloksasiiniherkkyyteen.

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

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 kiekkomenetelmällä määritetyt raja-arvot moksifloksasiinille (01.01.2011):

| Organismi   | Herkkä                | Resistentti           |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp.  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 24 mm | > 1 mg/l<br>< 21 mm   |
| <i>S. pneumoniae</i>  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 22 mm | > 0,5 mg/l<br>< 22 mm |
| <i>Streptococcus</i> ryhmät A, B, C, G  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 18 mm | > 1 mg/l<br>< 15 mm   |
| <i>H. influenzae</i>  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 25 mm | ≥ 0,5 mg/l<br>< 25 mm |
| <i>M. catarrhalis</i>   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 23 mm | > 0,5 mg/l<br>< 23 mm |
| <i>Enterobacteriaceae</i>   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 20 mm | > 1 mg/l<br>< 17 mm   |
| Lajista riippumattomat raja-arvot*  | ≤ 0,5 mg/l            | > 1 mg/l              |
| *Lajista riippumattomat raja-arvot on määritetty pääasiassa farmakokineettisten / farmakodynaamisten tietojen perusteella, ja ne ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-arvojen jakaumista. Niitä käytetään vain lajeille, joille ei ole ilmoitettu lajispesifistä raja-arvoa. Niitä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lajeilla, joilla tulkintarajat määritetään myöhemmin. |                       |                       |

### Mikrobiologinen herkkyys

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

### **Yleisesti herkkä lajit**

#### Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus*\* (metisilliinille herkkä)

*Streptococcus agalactiae* (ryhmä B)

*Streptococcus milleri* -ryhmä\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* ja *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\* (ryhmä A)

*Streptococcus viridans* -ryhmä (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

#### Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*  
*Legionella pneumophila*  
*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*

Anaerobiset mikro-organismit

*Fusobacterium spp.*  
*Prevotella spp.*

”Muut” mikro-organismit

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\*  
*Chlamydia trachomatis*\*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma genitalium*  
*Mycoplasma hominis*  
*Mycoplasma pneumoniae*\*

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

Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

*Enterococcus faecalis*\*  
*Enterococcus faecium*\*  
*Staphylococcus aureus* (metisilliinille resistentti)<sup>+</sup>

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

*Enterobacter cloacae*\*  
*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella pneumoniae*\*<sup>#</sup>  
*Klebsiella oxytoca*  
*Neisseria gonorrhoeae*\*<sup>+</sup>  
*Proteus mirabilis*\*

Anaerobiset mikro-organismit

*Bacteroides fragilis*\*  
*Peptostreptococcus spp.* \*

**Luonnostaan resistentit organismit**

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

*Pseudomonas aeruginosa*

\*Teho herkkiä kantoja vastaan on osoitettu tyydyttävästi hyväksytyjä klinisiä käyttöaiheita koskeneissa klinisissä tutkimuksissa.

<sup>#</sup> Antibiootteja pilkkovia entsyymejä (ESBL) tuottavat kannat ovat yleensä resistenttejä fluorokinoloneille.

<sup>+</sup>Resistenttien kantojen esiintyvyys > 50 % vähintään yhdessä maassa.

**5.2 Farmakokinetiikka**

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

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

Farmakokinetiikka on lineaarista kerta-annosalueella 50–800 mg sekä annokseen 600 mg saakka, kun lääke otetaan kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan. Suun kautta otetun 400 mg:n annoksen

jälkeen huippupitoisuus 3,1 mg/l saavutetaan 0,5–4 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Vakaassa tilassa (400 mg kerran vuorokaudessa) huippupitoisuus plasmassa oli 3,2 mg/l ja pienin pitoisuus 0,6 mg/l. Vakaassa tilassa altistus antokertojen välillä on noin 30 % suurempi kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

### Jakautuminen

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

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

| Kudos   | Pitoisuus              | Pitoisuuden suhdeluku kudoksen ja plasman välillä |
|---|------------------------|---|
| Plasma  | 3,1 mg/l               | -   |
| Sylki   | 3,6 mg/l               | 0,75–1,3  |
| Rakkulaneste  | 1,6 <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   |
| Epiteelineste   | 20,7 mg/l              | 5–7   |
| Poskiontelo   | 7,5 mg/kg              | 2,0   |
| Seulalokerot  | 8,2 mg/kg              | 2,1   |
| Nenäpolyypit  | 9,1 mg/kg              | 2,6   |
| Interstitiaalineneste   | 1,0 <sup>2</sup> mg/l  | 0,8–1,4 <sup>2,3</sup>                            |
| Naisen sukupuolielimet*   | 10,2 <sup>4</sup> mg/l | 1,72 <sup>4</sup>                                 |
| * 400 mg:n kerta-annos laskimoon<br><sup>1</sup> 10 tuntia annon jälkeen<br><sup>2</sup> sitoutumattoman aineen pitoisuus<br><sup>3</sup> 3–36 tuntia annon jälkeen<br><sup>4</sup> infuusion lopussa |                        |   |

### Biotransformaatio

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

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

### Eliminaatio

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

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

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

#### *Läkkäät ja pienipainoiset potilaat*

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

#### *Munuaistoiminnan heikkeneminen*

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

#### *Maksan toiminnan heikkeneminen*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

Suuret moksifloksasiinipitoisuudet estävät sydänlihaksen delayed rectifier -kaliumkanavien nopeaa komponenttia ja voivat siten pidentää QT-aikaa. Koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa suun kautta annettu annos  $\geq 90 \text{ mg/kg}$  (pitoisuus plasmassa tällöin  $\geq 16 \text{ mg/l}$ ) pidensi QT-aikaa, mutta ei aiheuttanut rytmihäiriöitä. Korjautuvia, ei-kuolemaan johtaneita kammioperäisiä rytmihäiriöitä havaittiin vasta, kun annos laskimoon oli hyvin suuri ja kumulatiivinen, yli 50 kertaa suurempi kuin



ihmiselle käytettävä annos (> 300 mg/kg), jolloin pitoisuus plasmassa oli  $\geq 200$  mg/l (> 40 kertaa suurempi kuin hoitopitoisuus).

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:

Mannitoli

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Hydroksipropyyliselluloosa

Magnesiumstearaatti

Talkki

Kalvopäällyste Opadry II VAALEANPUNAINEN (85F240037):

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 4000 (E1521)

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Kotelot, joissa on PA/ALL/PVC-alumiinifoliosta valmistettuja läpipainopakkauksia (alumiini-alumiini-läpipainopakkaus).

Kalvopäällysteisten tablettien saatavilla olevat pakkauskoot: 5, 7, 10, 14 ja 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

36750

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.04.2020

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Moxifloxacin Accord 400 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter, med en diameter på 19,4 x 7,8 mm  $\pm$  0,2 mm och en tjocklek på 5,84  $\pm$  0,3 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Moxifloxacin Accord är avsett för behandling av följande bakteriella infektioner hos patienter 18 år och äldre orsakade av bakterier känsliga för moxifloxacin (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Vid följande indikationer ska moxifloxacin endast användas när det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner:

- akut bakteriell sinusit
- akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit.

Vid följande indikationer ska moxifloxacin endast användas när det anses olämpligt att använda antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för initial behandling av dessa infektioner eller när sådan behandling inte lyckats:

- samhällsförvärd pneumoni, med undantag för svåra fall
- mild till måttlig bäckeninflammation (dvs. infektioner i de inre kvinnliga genitalierna, inklusive salpingit och endometrit), utan en associerad abscess i äggstockar eller bäcken.

Moxifloxacin Accord rekommenderas inte som monoterapi vid mild till måttlig bäckeninflammation utan ska ges i kombination med annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin) på grund av ökad moxifloxacinresistens hos *Neisseria gonorrhoeae* om inte moxifloxacinresistens hos *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas, (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Moxifloxacin Accord kan även användas för att fullfölja en behandlingskur hos patienter som har visat förbättring under initial intravenös behandling med moxifloxacin för följande indikationer:

- samhällsförvärd pneumoni
- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Moxifloxacin Accord ska inte användas för initial behandling av någon typ av hud- eller mjukdelsinfektioner eller vid svår samhällsförvärd pneumoni.

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### *Vuxna*

Rekommenderad dos är en 400 mg filmdragerad tablett en gång dagligen.

#### *Nedsatt njur-/leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion eller till patienter som står på kronisk dialys dvs. hemodialys och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (se avsnitt 5.2 för ytterligare information).

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

#### *Övriga särskilda populationer*

Ingen dosjustering krävs hos äldre och hos patienter med låg kroppsvikt.

#### *Pediatrisk population*

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

#### Administreringsätt

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

#### Behandlingstidens längd

Moxifloxacin Accord ska användas under följande behandlingstider:

|   |            |
|---|------------|
| Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit | 5-10 dagar |
| Samhällsförvärd pneumoni  | 10 dagar   |
| Akut bakteriell sinuit  | 7 dagar    |
| Mild till måttlig bäckeninflammation                                  | 14 dagar   |

Moxifloxacin har studerats i kliniska studier för upp till 14 dagars behandling.

#### Sekventiell (intravenös följt av oral) behandling

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

Den rekommenderade dosen (400 mg en gång dagligen) samt behandlingstidens längd för den indikation som behandlas ska inte överskridas.

## 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot moxifloxacin, andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- Patienter under 18 års ålder.
- Patienter med anamnes på sensjukdom/tendinopati relaterad till kinolonbehandling.

I både prekliniska studier och studier på människa har förändringar i hjärtats elektrofysiologi i form av QT-förlängning observerats efter exponering för moxifloxacin. Av säkerhetsskäl är moxifloxacin därför kontraindicerat för patienter med:

- kongenital eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- elektrolytstörningar, särskilt icke-korrigerad hypokalemi
- kliniskt relevant bradykardi
- kliniskt relevant hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare
- tidigare anamnes på symptomatisk arytm.

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

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

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

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

Förlängning av QTc-intervallet och kliniska tillstånd som är potentiellt relaterade till QTc-förlängning  
Moxifloxacin har visat sig förlänga QTc-intervallet på elektrokardiogram hos vissa patienter. Vid analys av de EKG-undersökningar som utfördes under det kliniska prövningsprogrammet var QTc-förlängningen med moxifloxacin  $6 \text{ msek} \pm 26 \text{ msek}$ , 1,4 % jämfört med baslinjen. Eftersom kvinnor tenderar att ha längre QTc-intervall vid baslinjen än män, kan de vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Äldre patienter kan också vara mer känsliga för läkemedelsrelaterade effekter på QT-intervallet.

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

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter med pågående proarytmiska tillstånd (särskilt kvinnor och äldre patienter), såsom akut myokardiell ischemi eller QT-förlängning eftersom detta kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier (inklusive torsade de pointes) och hjärtstillestånd (se även avsnitt 4.3). Graden av QT-förlängning kan öka med stigande koncentrationer av läkemedlet. Den rekommenderade dosen ska därför inte överskridas.

Om tecken på hjärtarytmi uppstår under behandlingen med moxifloxacin ska behandlingen avbrytas och ett EKG tas.

#### Överkänslighet/allergiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner inklusive moxifloxacin efter den första administreringen. Anafylaktiska reaktioner kan progrediera till livshotande chock, även efter den första administreringen. Vid kliniska manifestationer på allvarlig överkänslighet ska moxifloxacin sättas ut och lämplig behandling (såsom behandling av chock) påbörjas.

#### Allvarliga leversjukdomar

Fall av fulminant hepatit, vilket kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall), har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådas att ta kontakt med läkare innan

behandlingen fortsätter och tecken eller symtom på fulminant leversjukdom såsom snabbt utvecklad asteni som associeras med gulsot, mörk urin, blödningstendens eller hepatisk encefalopati uppkommer.

Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

#### Allvarliga bullösa hudreaktioner

Fall av bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Om hud- eller slemhinnereaktioner uppkommer ska patienten bör rådask att omedelbart kontakta läkare innan behandlingen fortsätter.

#### Patienter predisponerade för kramper

Kinoloner är kända för att kunna utlösa kramper. Moxifloxacin bör användas med försiktighet till patienter med CNS-störningar eller vid andra riskfaktorer vilka kan predisponera för kramper eller sänka kramptröskeln. Vid krampanfall ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämpliga åtgärder sättas in.

#### Perifer neuropati

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

#### Psykiska reaktioner

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

#### Antibiotikaassocierad diarré inklusive kolit

Antibiotikaassocierad diarré och antibiotikaassocierad kolit, inklusive pseudomembranös kolit och *Clostridium difficile*-associerad diarré har rapporterats i samband med användning av bredspektrumantibiotika inklusive moxifloxacin och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under eller efter moxifloxacinbehandling. Om antibiotikaassocierad diarré eller antibiotikaassocierad kolit misstänks eller bekräftas ska pågående behandling med antibakteriella medel, inklusive moxifloxacin, sättas ut och lämplig åtgärd sättas in omedelbart. Lämplig infektionskontroll för att förhindra risken för spridning ska också vidtas. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade hos patienter som utvecklar svår diarré.

#### Patienter med myasthenia gravis

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter med myasthenia gravis eftersom symptomen kan förvärras.

#### Tendinit och senruptur

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

Vid första tecknen på tendinit (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med moxifloxacin sättas ut och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas om tecken på tendinit uppkommer.

#### Aortaaneurysm och dissektion

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och aortadissektion efter intag av fluorokinoloner, i synnerhet hos äldre personer. Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ hos patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom, eller hos patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. Marfans syndrom, vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, Takayusas arterit, jättecellsarterit, Behcets sjukdom, hypertoni, känd ateroskleros). Vid plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutavdelning.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

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

#### Synstörningar

Om synen försämras eller om patienten drabbas av andra effekter på ögonen, ska en ögonspecialist omedelbart kontaktas (se avsnitt 4.7 och 4.8).

#### Dysglykemi

I likhet med alla fluorokinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi, rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Hos moxifloxacinbehandlade patienter inträffar dysglykemi främst hos äldre diabetespatienter som fick samtidig behandling med orala hypoglykemiska medel (t.ex. sulfonylurea) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. Noggrann övervakning av blodglukos rekommenderas hos diabetiker (se avsnitt 4.8).

#### Förebyggande av fotosensitivitetsreaktioner

Kinoloner har visat sig kunna orsaka fotosensitivitetsreaktioner hos vissa patienter. Studier har emellertid visat att moxifloxacin har en lägre risk att framkalla fotosensitivitet. Patienter bör ändå avrådas från UV-strålning och omfattande och/eller starkt solljus under behandling med moxifloxacin.

#### Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

Patienter med familjeanamnes på eller känd glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist har benägenhet för hemolytiska reaktioner när de behandlas med kinoloner. Moxifloxacin ska således användas med försiktighet till dessa patienter.

#### Patienter med bäckeninflammation

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

Bäckeninflammation kan orsakas av fluorokinolonresistenta *Neisseria gonorrhoeae*. I sådana fall ska således empiriskt moxifloxacin ges tillsammans med ett annat lämpligt antibiotikum (t.ex. ett cefalosporin) om inte moxifloxacinresistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om klinisk förbättring inte nås efter 3 dagars behandling ska behandlingen omprövas.

#### Patienter med speciell cSSSI

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

### Interferens med biologiska tester

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

### Patienter med MRSA-infektion

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

### Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga läkemedelsbiverkningar

Mycket sällsynta fall av långvarig (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga läkemedelsbiverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala systemet, centrala och perifera nervsystemet, psykiska störningar och sinnen) har rapporterats hos patienter som får kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Moxifloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

### Pediatrik population

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Interaktioner med läkemedel

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

- antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- antipsykotika (t.ex. fentiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliska antidepressiva medel
- vissa antimikrobiella medel (sakvinavir, sparfloxacin, erytromycin i.v., pentamidin, antimalariamedel särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- övriga (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

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

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

Samtidig administrering av kol och en oral dos på 400 mg moxifloxacin ledde till att absorptionen i hög grad förhindrades och till en minskning av läkemedlets systemiska tillgänglighet med mer än 80 %. Därför rekommenderas inte samtidigt intag av dessa läkemedel (med undantag för händelse av överdosering, se även avsnitt 4.9).

Efter upprepade doser till friska försökspersoner ökade moxifloxacin  $C_{max}$  för digoxin på cirka 30 % utan påverkan på AUC eller dalvärden. Inga försiktighetsåtgärder krävs vid samtidig behandling med digoxin.



I studier utförda med frivilliga försökspersoner med diabetes ledde samtidig administrering av moxifloxacin och glibenklamid till en minskning av den maximala plasmakoncentrationen för glibenklamid på cirka 21 %. Kombinationen glibenklamid och moxifloxacin kan teoretiskt resultera i en lätt övergående hyperglykemi. De observerade farmakokinetiska förändringarna för glibenklamid ledde dock inte till någon påverkan på de farmakodynamiska parametrarna (blodglukos och insulin). Således har ingen kliniskt relevant interaktion observerats vid samtidig behandling med moxifloxacin och glibenklamid.

#### *Förändringar i INR*

Ett stort antal fall som visade en ökning av aktiviteten hos orala antikoagulantia har rapporterats hos patienter som får antibakteriella medel, framför allt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, kotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Infektionstillstånd och inflammatoriska tillstånd, ålder och allmäntillstånd tycks vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller dess behandling som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tätare kontroller av INR kan göras som en försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt ska den orala antikoagulantidosen sänkas.

Kliniska studier har inte visat några interaktioner vid samtidig medicinering med moxifloxacin och ranitidin, probenecid, p-piller, kalciumtillskott, parenteralt administrerat morfin, teofyllin, ciklosporin eller itakonazol.

*In vitro*-studier med humana cytokrom P450-enzymerna stöder dessa fynd. Det är inte troligt att dessa resultat är en metabol interaktion via cytokrom P450-enzymerna.

#### Interaktion med mat

Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Säkerheten för moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. På grund av den experimentella risken för skada orsakad av fluorokinoloner på vikt bärande brosk hos omogna djur och reversibla lefksador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas till gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

### Amning

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

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar baserat på alla kliniska studier och härrör från rapporter efter godkännande för försäljning av moxifloxacin 400 mg (oral eller sekventiell behandling) redovisas efter frekvens i tabellen nedan:

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som:

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $> 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

| Klassificering av organsystem (MedDRA) | Vanliga  | Mindre vanliga   | Sällsynta   | Mycket sällsynta  |
|--|--|--|---|---|
| <b>Infektioner och infestationer</b>   | Superinfektion på grund av resistenta bakterier eller svamp, t.ex. oral eller vaginal candidainfektion |  |   |   |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>         |  | Anemi<br>Leukopeni(er)<br>Neutropeni<br>Trombocytopeni<br>Trombocytemi<br>Eosinofili<br>Förlängd protrombintid/<br>förhöjt INR |   | Förhöjd protrombinnivå/<br>sänkt INR<br>Agranulocytos     |
| <b>Immunsystemet</b>                   |  | Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4.)   | Anafylaktisk reaktion inklusive mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4)<br>Allergiskt ödem/angioödem (inklusive larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4) |   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>        |  | Hyperlipidemi  | Hyperglykemi<br>Hyperurikemi  | Hypoglykemi   |
| <b>Psykiatriska störningar*</b>        |  | Ängest<br>Psykomotorisk hyperaktivitet/agita   | Emotionell labilitet<br>Depression (kan i   | Depersonalisering<br>Psykotiska reaktioner (kan leda till |

|  |  |   |  |   |
|--|--|---|--|---|
|  |  | tion  | mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4)<br>Hallucination  | självskadande-beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök se avsnitt 4.4) |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet*</b> | Huvudvärk<br>Yrsel   | Par- och dysestesi<br>Smakförändringar (inklusive ageusi i mycket sällsynta fall)<br>Förvirring och desorientering<br>Sömnstörningar (i huvudsak insomni)<br>Tremor<br>Vertigo<br>Somnolens | Hypoestesi<br>Förändrat luktsinne (inklusive anosmi)<br>Onormala drömmar<br>Störd koordinationsförmåga (inklusive gångsvårigheter, speciellt beroende på yrsel eller vertigo)<br>Kramper inklusive grand mal-kramper (se avsnitt 4.4)<br>Koncentrationsproblem<br>Talstörningar<br>Amnesi<br>Perifer neuropati och polyneuropati | Hyperestesi   |
| <b>Ögon*</b>                               |  | Synstörningar inklusive dubbelseende och grumlig syn (speciellt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4)   | Fotofobi   | Övergående synförlust (särskilt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4 och 4.7)                 |
| <b>Öron och balansorgan*</b>               |  |   | Tinnitus<br>Hörselnedsättning inklusive dövhet (oftast reversibel)   |   |
| <b>Hjärtat</b>                             | QT-förlängning hos patienter med hypokalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4) | QT-förlängning (se avsnitt 4.4)<br>Palpitationer<br>Takykardi<br>Förmaksflimmer   | Ventrikulära takyarytmier<br>Synkope(dvs. Akut och kortvarig   | Ospecifika arytmier<br>Torsade de pointes (se avsnitt 4.4)<br>Hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4)       |

|  |  |   |   |   |
|--|--|---|---|---|
|  |  | Angina pectoris   | medvetande-förlust)   |   |
| <b>Blodkärl</b>                                |  | Vasodilatation  | Hypertoni<br>Hypotoni   | Vaskulit  |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |  | Dyspné (inklusive astmatiska tillstånd)   |   |   |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          | Illamående<br>Kräkningar<br>Gastrointestinala smärta och buksmärta<br>Diarré | Minskad aptit och minskat matintag<br>Förstoppning<br>Dyspepsi<br>Flatulens<br>Gastrit<br>Förhöjt amylas                                  | Dysfagi<br>Stomatit<br>Antibiotikarelaterad kolit (inklusive pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4) |   |
| <b>Lever och gallvägar</b>                     | Ökning av transaminaser  | Försämrad leverfunktion (inklusive ökat LDH)<br>Förhöjt bilirubin<br>Förhöjt gammaglutamyltransferas<br>Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet | Gulsot<br>Hepatit (i huvudsak kolestatisk)  | Fulminant hepatit som eventuellt leder till livshotande leversvikt (inklusive dödliga fall, se avsnitt 4.4)                   |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                 |  | Klåda<br>Hudutslag<br>Urtikaria<br>Torr hud   |   | Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (eventuellt livshotande, se avsnitt 4.4) |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>   |  | Artralgi<br>Myalgi  | Tendinit (se avsnitt 4.4)<br>Muskelkramp<br>Muskelryckning<br>Muskelsvaghet   | Senruptur (se avsnitt 4.4)<br>Artrit<br>Muskelstelhet<br>Försämring av symtom på myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)           |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                    |  | Dehydrering   | Nedsatt njurfunktion (inklusive ökning av BUN och kreatinin)  |   |

|   |  |   |                            |  |
|---|--|---|----------------------------|--|
|   |  |   | Njursvikt (se avsnitt 4.4) |  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*</b> |  | Sjukdomskänsla (främst asteni eller trötthet)<br>Smärttillstånd (inklusive smärtor i rygg, bröst, bäcken och extremiteter)<br>Svettning |                            |  |

\*Mycket sällsynta fall långvarig (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla läkemedelsreaktioner som påverkar olika, ibland fler organsystem och sinnen (inklusive reaktioner såsom tendinit, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångstörningar, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet minnesnedsättning, sömnstörningar och nedsatt hörsel och syn, försämrat smak- och luktsinne) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

I mycket sällsynta fall har följande biverkningar rapporterats vid behandling med andra fluorokinoloner, och dessa kan eventuellt även uppkomma vid behandling med moxifloxacin: ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi, rabdomyolys och fotosensitivitetsreaktioner (se avsnitt 4.4).

#### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Inga specifika motåtgärder rekommenderas efter oavsiktlig överdosering. Vid överdosering ska symptomatisk behandling sättas in. EKG-övervakning bör ske på grund av den eventuella risken för förlängning av QT-intervallet. Samtidig administration av medicinskt kol och en oral dos på 400 mg moxifloxacin minskar läkemedlets systemiska upptag med mer än 80 %. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftig exposition av moxifloxacin vid oral överdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner, ATC-kod: J01MA14

#### Verkningsmekanism

*In vitro* har moxifloxacin aktivitet mot ett flertal grampositiva och gramnegativa patogener. Den baktericida effekten av moxifloxacin beror på hämning av både typ II topoisomeras (DNA-gyras) och topoisomeras IV) som krävs för replikation, transkription och reparation av bakterie-DNA. Det verkar som om C8-metoxi-gruppen bidrar till en ökad aktivitet och sänker andelen resistenta muntanter av grampositiva bakterier jämfört med C8-H-gruppen. Förekomst av den stora bicykloamingruppen i C-7-position skyddar mot aktiv efflux, relaterat till *norA*- eller *pmrA*-gener som ses i vissa grampositiva bakterier.

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

#### Effekt på tarmfloran hos människa

Följande förändringar i tarmfloran sågs hos frivilliga efter oral administrering av moxifloxacin: *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* och *Klebsiella spp.* minskade liksom anaeroberna *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* och *Peptostreptococcus spp.* En ökning sågs för *Bacteroides fragilis*. Dessa förändringar återgick till det normala inom två veckor.

#### Resistensmekanism

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

*In vitro*-resistens mot moxifloxacin uppkommer stegvis genom mutationer på målstället i både typ II topoisomeras (DNA-gyras) och topoisomeras IV. Moxifloxacin är ett dåligt substrat för aktiva effluxmekanismer i grampositiva organismer.

Korsresistens har observerats med andra kinoloner. Men eftersom moxifloxacin hämmar både topoisomeras II och IV med liknande aktivitet i vissa grampositiva bakterier kan sådana bakterier vara resistenta mot andra kinoloner, men känsliga för moxifloxacin.

#### Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC- och diskdiffusionsbrytpunkter för moxifloxacin (2011-01-01):

| Organism  | Känsliga              | Resistenta            |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus spp.</i>  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 24 mm | > 1 mg/l<br>< 21 mm   |
| <i>S. pneumoniae</i>  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 22 mm | > 0,5 mg/l<br>< 22 mm |
| <i>Streptococcus</i> grupp A, B, C, G   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 18 mm | > 1 mg/l<br>< 15 mm   |
| <i>H. influenzae</i>  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 25 mm | ≥ 0,5 mg/l<br>< 25 mm |
| <i>M. catarrhalis</i>   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 23 mm | > 0,5 mg/l<br>< 23 mm |
| <i>Enterobacteriaceae</i>   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 20 mm | > 1 mg/l<br>< 17 mm   |
| Icke artrelaterade brytpunkter*   | ≤ 0,5 mg/l            | > 1 mg/l              |
| * Icke artrelaterade brytpunkter har huvudsakligen fastställts baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelningen för |                       |                       |

specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en artspecifik brytpunkt och ska inte användas för arter där tolkningskriterier återstår att fastställa.

### Mikrobiologisk känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd inhämtas då den lokala prevalensen för resistens är sådan att användbarheten av läkemedlet kan ifrågasättas för vissa typer av infektioner.

### **Vanliga känsliga arter**

#### Aeroba grampositiva mikroorganismer

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus*\* (meticillinkänsliga)

*Streptococcus agalactiae* (grupp B)

*Streptococcus milleri* group\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\* (grupp A)

*Streptococcus viridans* group (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

#### Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*

#### Anaeroba mikroorganismer

*Fusobacterium* spp.

*Prevotella* spp.

#### ”Övriga” mikroorganismer

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\*

*Chlamydia trachomatis*\*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma genitalium*

*Mycoplasma hominis*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

### **Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem**

#### Aeroba grampositiva mikroorganismer

*Enterococcus faecalis*\*

*Enterococcus faecium*\*

*Staphylococcus aureus* (meticillinresistenta)<sup>+</sup>

#### Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella pneumoniae*\*<sup>#</sup>

*Klebsiella oxytoca*

*Neisseria gonorrhoeae*\*<sup>+</sup>

*Proteus mirabilis*\*

Anaeroba mikroorganismer

*Bacteroides fragilis*\*

*Peptostreptococcus spp.*\*

## Organismer med inneboende resistens

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Pseudomonas aeruginosa*

\* Aktivitet har visats på ett tillfredsställande sätt för känsliga stammar i kliniska studier för de godkända kliniska indikationerna

#ESBL-producerande stammar är vanligen resistenta mot fluorokinoloner

†Resistensfrekvens > 50 % i ett eller flera länder.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption och biotillgänglighet

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

Farmakokinetiken är linjär i intervallet 50-800 mg för en engångsdos och upp till 600 mg dosering en gång dagligen under 10 dagar. Efter administrering av en oral dos på 400 mg uppnås maximala koncentrationer på 3,1 mg/l inom 0,5-4 timmar. Maximala koncentrationer och dalkoncentrationer i plasma vid steady-state (400 mg en gång dagligen) var 3,2 resp. 0,6 mg/ml. Vid steady-state är exponeringen inom dosintervallet ungefär 30 % högre än efter första dosen.

### Distribution

Moxifloxacin distribueras mycket snabbt till extravaskulär vävnad och efter en dos på 400 mg observeras ett AUC på 35 mg x h/l. Distributionsvolymen vid steady-state ( $V_{ss}$ ) är cirka 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-studier har påvisat en koncentrationsoberoende proteinbindning av läkemedlet på cirka 40 %. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

Följande maximala koncentrationer (geometriskt medelvärde) observerades efter administrering av en oral engångsdos på 400 mg moxifloxacin

| Vävnad                | Koncentration           | Mottagning: Plasmakvot |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|
| Plasma                | 3,1 mg/l                | -                      |
| Saliv                 | 3,6 mg/l                | 0,75-1,3               |
| Vätska från blåsa     | 1,6 <sup>1</sup> mg/l   | 1,7 <sup>1</sup>       |
| Bronkialslem          | 5,4 mg/kg               | 1,7-2,1                |
| Alveolarmakrofager    | 56,7 mg/kg              | 18,6-70,0              |
| Epitelvätska          | 20,7 mg/l               | 5-7                    |
| Maxillarsinus         | 7,5 mg/kg               | 2,0                    |
| Etmoidalsinus         | 8,2 mg/kg               | 2,1                    |
| Näspolyper            | 9,1 mg/kg               | 2,6                    |
| Interstitiell vätska  | 1,0 <sup>2</sup> mg/l   | 0,8-1,4 <sup>2,3</sup> |
| Kvinnliga genitalier* | 10,2 <sup>1</sup> mg/kg | 1,72 <sup>1</sup>      |

\* intravenös administrering av en engångsdos på 400 mg  
<sup>1</sup> 10 timmar efter administrering  
<sup>2</sup> obunden koncentration  
<sup>3</sup> från 3 timmar upp till 36 timmar efter dos



### Metabolism

Moxifloxacin genomgår fas II-metabolism och utsöndras via njurar och galla/faeces både som oförändrat läkemedel och i form av en sulfatförening (M1) och en glukuronid (M2). M1 och M2 är de enda relevanta metaboliterna hos människa och båda är mikrobiologiskt inaktiva.

I kliniska fas I-studier och *in vitro*-studier observerades inga metabola farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel som genomgår fas I-metabolism med cytokrom P450-enzym. Det finns ingen indikation på oxidativ metabolism.

### Eliminering

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

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

Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte njurclearance av moxifloxacin.

### *Äldre och patienter med låg kroppsvikt*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Moxifloxacins farmakokinetiska egenskaper är inte signifikant avvikande hos patienter med nedsatt njurfunktion (inklusive kreatininclearance  $> 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). När njurfunktionen minskar ökar koncentrationen av M2-metaboliten (glukuronid) med en faktor på 2,5 (med kreatininclearance  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Nedsatt leverfunktion*

Baserat på farmakokinetiska studier som hittills utförts på patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B) går det inte att fastställa om det föreligger några skillnader jämfört med friska försökspersoner. Nedsatt leverfunktion var associerat med högre exponering för M1 i plasma, medan exponering för modersubstansen var jämförbar med exponering hos friska försökspersoner. Erfarenhet av klinisk användning av moxifloxacin till patienter med nedsatt leverfunktion är otillräcklig.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

säkerhetsmarginal för den terapeutiska dosen för människa. Moxifloxacin var inte karcinogent i en initiation-promotion-studie på råtta.

Många kinoloner är fotoreaktiva och kan inducera fototoxiska, fotomutagena och fotokarcinogena effekter. Motsatt har moxifloxacin i ett omfattande program med *in vitro*- och *in vivo*-studier visat sig sakna fototoxiska och fotogenotoxiska egenskaper. Under samma förhållanden inducerade andra kinoloner sådana effekter.

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

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

Toxicitetstester på råtta och apa (upprepad dosering upp till 6 månader) visade ingen indikation på okulotoxisk risk. Hos hundar gav höga orala doser ( $\geq 60$  mg/kg) som ledde till plasmakoncentrationer  $\geq 20$  mg/l upphov till förändringar i elektroretinogram och i enstaka fall atrofi av retina.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mannitol

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Hydroxipropylcellulosa

Magnesiumstearat

Talk

#### Filmdragering Opadry II PINK (85F240037):

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad, E1203

Titandioxid, E171

Makrogol 4000, E1521

Talk, E553b

Gul järnoxid, E172

Röd järnoxid, E172

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartonger innehållande av blister av PA/ALL/PVC-aluminiumfolie (alu-alu blister).

De filmdragerade tablettorna finns i förpackningar om 5, 7, 10, 14 och 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Inga särskilda krav.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36750

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.04.2020