

VALMISTEYHTEENVETO

Moxifloxacin SanoSwiss 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxifloxacin SanoSwiss 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

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

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

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä pitää ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus (aikuiset)

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

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

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

Muut erityisryhmät

Annosta ei tarvitse sovittaa vanhuksille tai pienipainoisille potilaille.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

Hoidon kesto

Moxifloxacin SanoSwiss-tablettien hoitoaikojen tulisi olla seuraavat:

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

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

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Pitkittyneet, toimintakykyä häihteävät ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä häihteäviä ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psykye ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä. Moksifloksasiiniä lääkeaineen ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen esimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteiden määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

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.

QTc-ajan pidentyminen ja siihen mahdollisesti liittyvät kliiniset tilat

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

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

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on parhaillaan jokin rytmihäiriöitä aiheuttava sairaus (erityisesti naiset ja iäkkäät potilaat), kuten akuutti sydänlihaskemia tai QT-ajan pidentymä, sillä nämä tilat voivat lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä (mukaan lukien kääntyvien

kärkien takykardian riskiä) ja sydänpysähdyksen riskiä (ks. myös kohta 4.3). QT-pidentymä voi suurentua lääkeaineen pitoisuuden suurentuessa plasmassa. Siksi suositettua annosta ei saa ylittää. Jos sydämen rytmihäiriöön sopivia löydöksiä ilmaantuu moksifloksasiinihoidon aikana, on hoito lopetettava ja rekisteröitävä EKG.

Yliherkkyys / allergiset reaktiot

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

Vakavat maksan toiminnan häiriöt

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

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

Vaikeat ihoreaktiot

Moksifloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN, joka tunnetaan myös nimellä Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Valmistetta määrättäessä potilaille on kerrottava vaikeiden ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, moksifloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa. Jos potilaalle on kehittynyt moksifloksasiinin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, moksifloksasiinihoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen.

Kouristuksille alttiit potilaat

Kinolonien tiedetään voivan laukaista kouristuskohtauksia. Lääkettä on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin keskushermostosairaus tai jokin muu riskitekijä, joka voi altistaa kouristuksille tai alentaa kouristuskynnystä. Jos kouristuksia ilmenee, moksifloksasiinihoito on lopetettava ja asianmukaiset toimenpiteet käynnistettävä.

Perifeerinen neuropatia

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

Psyykkiset häiriöt

Jopa ensimmäisen kinoloniannoksen, myös moksifloksasiiniannoksen, jälkeen saattaa ilmetä psyykkisiä häiriöitä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa masennus tai psykoottiset reaktiot ovat johtaneet itsemurha-ajatuksiin ja itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurhayrityksiin (ks. kohta 4.8). Jos tällaista ilmenee, on moksifloksasiinihoito lopetettava ja asianmukaiset toimenpiteet käynnistettävä. Varovaisuutta on noudatettava, jos moksifloksasiinia annetaan psykoottisille potilaille tai potilaille, joilla on aiemmin ollut psyykinen sairaus.

Antibioottihoitoon liittyvä ripuli, koliitti mukaan lukien

Laajakirjoisten antibioottien, myös moksifloksasiinin, käytön yhteydessä on raportoitu antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja koliittia (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvä ripuli). Vaikeusaste voi vaihdella lievistä ripulista kuolemaan

johtavaan koliittiin. Siksi on tärkeää ottaa tällaisen diagnoosin mahdollisuus huomioon potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli moksifloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Mikäli antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia epäillään tai sellainen todetaan, on bakteerilääkehoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoito, lopetettava ja aloitettava välittömästi asianmukaiset hoitotoimenpiteet. Lisäksi on ryhdyttävä asianmukaisiin infektiotorjuntatoimenpiteisiin tartuntariskin vähentämiseksi. Suolen peristaltikkaa estävät lääkkeet ovat vasta-aiheisia potilaille, joille ilmaantuu voimakas ripuli.

Myasthenia gravis -potilaat

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

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

Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa [INN]-hoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

Potilaat, joilla on munuaissairaus

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

Näköhäiriöt

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

Häiriöt veren sokeripitoisuudessa

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

Valoyliherkkyyksireaktioiden ehkäisy

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

Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

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

Potilaat, joilla on sisäsynnytintulehdus

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

Sisäsynnytintulehduksen on voinut aiheuttaa fluorokinolonille resistentti *Neisseria gonorrhoeae*. Siksi tällaisissa tapauksissa empiirisen moksifloksasiinin kanssa pitäisi antaa toista sopivaa antibioottia (esim. kefalosporiinia), ellei moksifloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeae* -infektiota voida

sulkea pois. Jos kliinistä paranemista ei tapahdu kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoito on arvioitava uudelleen.

Potilaat, joilla on vaikea iho- tai pehmytkudosinfektio

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

Vaikutus biologisten testien tuloksiin

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

Potilaat, joilla on MRSA-infektioita

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

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

Moxifloxacin SanoSwiss sisältää paraoransi FCF:ää (E110), joka on väriaine ja saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden QT-aikaa mahdollisesti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Moksifloksasiinia pitää käyttää varoen, jos potilas käyttää lääkkeitä, jotka voivat pienentää kaliumpitoisuuksia (esim. loop- ja tiatsididiureetit, laksatiivit ja peräruiskeet (suuret annokset), kortikosteroidit, amfoterisiini B) tai joihin liittyy kliinisesti merkittävää bradykardiaa.

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

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

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

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

INR-arvon muutokset

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

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

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

Yhteisvaikutukset ruuan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti olennaisia yhteisvaikutuksia ruuan tai maitotuotteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollinen riski ihmisille on tuntematon. Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3), koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevien eläinten painoa kantavissa nivelissä ja koska korjaantuvia nivelvaurioita on kuvattu lapsilla, joita on hoidettu fluorokinoloneilla.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

| Elinjärjestelmä | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|---------------------------|--|---|--|---|-------------------|
| Infektiot | Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammas ja emättimen hiivatulehdus | | | | |
| Veri ja imukudos | | Anemia Leukopenia(t) Neutropenia Trombosytopenia Trombosytemia Veren eosinofilia Protrombiiniajan pitenemä/INR-arvon suureneminen | | Suurentunut protrombiinipitoisuus / INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi Pansytopenia | |
| Immuunijärjestelmä | | Allerginen reaktio (ks. kohta 4.4) | Anafylaksia, mukaan lukien erittäin harvoin henkeä uhkaava sokki (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus /angioedeema (mukaan lukien kurkunpään turvotus, mahdollisesti | | |

| | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------|--|---|---|--|
| | | | henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4) | | |
| Aineenvaihdunta- ja ravitsemus | | Hyperlipidemia | Hyperglykemia Hyperurikemia | Hypoglykeeminen kooma | |
| Psyykkiset häiriöt* | | Ahdistuneisuusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio | Epävakaa tunne-elämä Masennus (joka hyvin harvoin johtaa mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin, ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot Delirium | Depersonalisatio Psykoottiset reaktiot (jotka mahdollisesti johtavat itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin, ks. kohta 4.4) | |
| Hermosto* | Päänsärky Huimaus | Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (mukaan lukien hyvin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Kiertohuimaus Uneliaisuus | Hypestesia Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatio-kyky (mukaan lukien erityisesti pyörrytyksestä ja huimauksesta johtuvat kävelyn häiriöt) Kouristukset, mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyvyn häiriö Puheen häiriöt Amnesia Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia | Lisääntynyt tuntoherkkyys | |
| Silmät* | | Näköhäiriöt, mukaan lukien dipopia ja hämärtynyt näkö (erityisesti osana keskushermosto-reaktioita, ks. kohta 4.4) | | Ohimenevä näön menetys (erityisesti osana keskushermosto-reaktioita, ks. kohdat 4.4 ja 4.7) | |

| | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|
| Kuulo ja tasapainoel in* | | | Tinnitus Kuulon heikentyminen, mukaan lukien kuurous (yleensä korjaantuva) | | |
| Sydän | QT-ajan pidentyminen potilailla, joilla on hypokalemi a (ks. kohdat 4.3 ja 4.4) | QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4) Sydämentykyty s Takykardia Eteisvärinä Rasitusrintakipu | Kammio-takyarytmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytkestoinen tajunnanmenety s) | Määrittämättömät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4) | |
| Verisuonisto | | Vasodilataatio | Hypertensio Hypotensio | Verisuonitulehdus | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat) | | | |
| Ruoansulatus-elimistö | Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu Ripuli | Heikentynyt ruokahalu ja syöminen Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen | Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoidon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembraanoinen koliitti, hyvin harvoin liittynyt henkeä uhkaaviin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4) | | |
| Maksa ja sappi | Transaminaasiarvojen suureneminen | Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gamma-glutamyyli-transferaasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen | Keltaisuus Hepatiitti (lähinnä kolestaattinen) | Vaikeaoireinen maksatulehdus, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4) | |

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|
| Iho ja ihonalainen kudος | | Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen | | Rakkulainen ihoreaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti hengenvaarallinen, ks. kohta 4.4) | Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos* | | Nivelsärky Lihassärky | Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykäykset Lihashäikkous | Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihaskräpkyys Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4) | Rabdomyolyyysi |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Dehydraatio | Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jännöstyppiaineiden ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) | | |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat* | | Sairaudentunne (pääasiallisesti voimattomuus tai väsymys) Kiputilat (mukaan lukien selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu) Hikoilu | Turvotus | | |
| Umpieritys | | | | Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä | |

*Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, 198 muistin heikkeneminen, unihäiriöt sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Vaikutus ihmisen suolistoflooraan

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

Resistenssimekanismi

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

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

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

Raja-arvot

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

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

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

Mikrobiologinen herkkyys

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

Yleisesti herkät lajit

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

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

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

Jakautuminen

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

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

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

Iäkkäät ja pienipainoiset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Munuaistoiminnan heiketyssä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee enimmillään 2,5-kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

60 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB
Aukstaiciu str. 26A
LT-44169 Kaunas
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34475

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 kesäkuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.06.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Moxifloxacin SanoSwiss 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller moxifloxacinhydroklorid motsvarande 400 mg moxifloxacin.

Hjälpämne med känd effekt: varje filmdragerad tablett innehåller 0,16 mg para-orange (E110) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ljusorange, kapselformade, bikonvexa 18,0 x 8,0 mm filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Moxifloxacin SanoSwiss är indicerad för behandling av följande bakteriella infektioner hos patienter från 18 år och uppåt orsakade av bakterier känsliga för moxifloxacin (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Moxifloxacin SanoSwiss ska endast användas när det anses olämpligt att använda andra antibiotika som vanligen rekommenderas för initial behandling av dessa infektioner eller när sådan behandling inte lyckats:

- akut bakteriell sinusit (korrekt diagnosticerad).
- akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit (korrekt diagnosticerad).
- samhällsförvärd pneumoni, med undantag för svåra fall
- mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet (dvs. infektioner i de övre kvinnliga genitalierna, inklusive salpingit och endometrit), utan relaterad abscess i äggstockar eller bäcken.

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

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

- samhällsförvärd pneumoni
- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

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

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering (vuxna)

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

Nedsatt njur-/leverfunktion

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

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

Andra särskilda patientgrupper

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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

Behandlingstidens längd

Följande behandlingstider rekommenderas för Moxifloxacin SanoSwiss:

- akut exacerbation av kronisk bronkit 5–10 dagar
- samhällsförvärd pneumoni 10 dagar
- akut bakteriell sinuit 7 dagar
- mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet 14 dagar

I kliniska prövningar har man studerat behandling med Moxifloxacin SanoSwiss i upp till 14 dagar.

Sekventiell (intravenös följd av oral) behandling

I kliniska studier med sekventiell behandling bytte de flesta av patienterna från intravenös till oral behandling inom 4 dagar (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 med hänsyn till respektive indikation ska inte överskridas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot moxifloxacin, andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Gravitet och amning (se avsnitt 4.6)
- Patienter yngre än 18 år
- Patienter med tidigare tendinit och/eller senruptur relaterad till kinolonbehandling.

Både i prekliniska och humana studier har förändringar i hjärtats elektrofysiologi (QT-förlängning) observerats efter exponering för moxifloxacin. Av säkerhetsskäl är moxifloxacin därför kontraindicerat för patienter med:

- kongenital eller dokumenterad förvärd QT-förlängning
- elektrolytstörningar, särskilt icke-korrigerad hypokalemi
- kliniskt relevant bradykardi
- kliniskt relevant hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare
- tidigare känd symtomatisk 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 transaminasstegegring till > 5 gånger övre normalvärdet.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

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

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion efter intag av fluorokinoloner, i synnerhet hos äldre personer.

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom, eller för 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, Takayasu arterit, jättecellarterit, Behçets sjukdom, hypertoni, känd ateroskleros).

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

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

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

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter (särskilt kvinnor och äldre patienter) med tillstånd som kan predisponera för arytmier, som t.ex. akut myokardiell ischemi eller QT-förlängning, eftersom detta kan leda till en ökad risk för ventrikulär arythmi (inklusive Torsades de pointes) och hjärtstillestånd (se även avsnitt 4.3). Graden av QT-förlängning kan öka med stigande koncentration av läkemedlet. Den rekommenderade dosen ska därför inte överskridas. Om tecken på hjärtarythmi uppstår under behandlingen med moxifloxacin, ska behandlingen avbrytas och en EKG-undersökning genomföras.

Överkänslighet / allergiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner inklusive moxifloxacin efter första administreringstillfället. Anafylaktiska reaktioner kan leda till livshotande tillstånd, redan

efter den första administreringen. Vid allvarlig överkänslighetsreaktion ska moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling (t.ex. behandling av chock) påbörjas.

Allvarliga leversjukdomar

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

Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

Allvarliga hudreaktioner

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

Patienter predisponerade för kramper

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

Perifer neuropati

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

Psykiska reaktioner

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

Antibiotikarelaterad diarré inklusive kolit

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

Patienter med myasthenia gravis

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

Seninflammation och senruptur

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Synrubbningar

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

Dysglykemi

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

Förebyggande av fotosensitivitetsreaktioner

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

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

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

Patienter med inflammation i bäckenet

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

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

Patienter med speciell cSSSI

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

Påverkan på biologiska tester

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

Patienter med MRSA-infektion

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

Pediatrik population

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

Hjälpämnen

Moxifloxacin SanoSwiss innehåller färgämne E110 som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

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, inklusive 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 IV, pentamidin, antimalariamedel särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andra (cisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

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

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

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

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

Hos försökspersoner med diabetes som erhöll oralt moxifloxacin samtidigt med glibenklamid sågs en sänkning av maximala plasmakoncentrationer för glibenklamid på cirka 21 %. Kombinationen glibenklamid och moxifloxacin kan teoretiskt resultera i en mild och övergående hyperglykemi. De observerade farmakokinetiska förändringarna för glibenklamid har dock inte inneburit någon påverkan på farmakodynamiska parameter (blodglukos, insulin). Således har ingen kliniskt relevant interaktion observerats vid samtidig behandling med moxifloxacin och glibenklamid.

Förändringar i INR

Ett stort antal fall med ökad koagulationshämmning har rapporterats hos patienter som får antibakteriella medel, speciellt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Graden av infektion och inflammation, ålder och allmäntillstånd förefaller vara riskfaktorer. Under

dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller dess behandling som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tätare kontroller av INR kan göras som försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt, ska dosen av orala antikoagulantia justeras.

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

Detta överensstämde med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P450-enzymen varför metabolisk interaktion via cytokrom P450-enzymen är osannolik.

Interaktion med mat

Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Den potentiella 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 ledskador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning

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

Fertilitet

I djurstudier har inga effekter på fertilitet observerats vid motsvarande doser som har föreslagits för klinisk användning (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningar som har observerats i kliniska studier och som baseras sig på rapporter efter godkännande för försäljning med moxifloxacin 400 mg (oral eller sekventiell terapi) listas nedan efter frekvens:

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

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

- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

| Organsystem | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta | Okänd |
|--------------------------------------|---|--|---|--|-------|
| Infektioner och infestationer | Superinfektion beroende på resistenta bakterier eller svampar, t.ex. oral eller vaginal candida-infektion | | | | |
| Blodet och lymfsystemet | | Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytemi Blodeosinofili Förlängd protrombintid / förhöjt INR | | Förhöjd protrombinnivå / sänkt INR Agranulocytosis Pancytopeni | |
| Immunsystemet | | Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4) | Anafylaktisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4) Allergiskt ödem / angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4) | | |
| Metabolism och nutrition | | Hyperlipidemi | Hyperglykemi Hyperurikemi | Hypoglykemisk koma | |

| | | | | | |
|--|-------------------------------|--|--|--|--|
| Psykiska störningar* | | <p>Angest</p> <p>Psykomotorisk hyperaktivitet / agitation</p> | <p>Emotionell labilitet</p> <p>Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/-tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4)</p> <p>Hallucinationer</p> <p>Delirium</p> | <p>Depersonalisation</p> <p>Psykotiska reaktioner (kan leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar / -tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4)</p> | |
| Centrala och perifera nervsystemet* | <p>Huvudvärk</p> <p>Yrsel</p> | <p>Par- och dysestesi</p> <p>Smakförändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall)</p> <p>Konfusion och desorientering</p> <p>Sömnstörningar (fr. a. sömnlöshet)</p> <p>Darrningar</p> <p>Svindel</p> <p>Somnolens</p> | <p>Hypoestesi</p> <p>Förändrat luktsinne (inkl. anosmi)</p> <p>Onormala drömmar</p> <p>Störd koordinationsförmåga (inkl. gångsvårigheter, speciellt beroende på yrsel eller svindel)</p> <p>Kramper inkl. grand mal-kramper (se avsnitt 4.4)</p> <p>Koncentrations-svårigheter</p> <p>Talrubbningar</p> <p>Amnesi</p> <p>Perifer neuropati och polyneuropati</p> | <p>Hyperestesi</p> | |
| Ögon* | | <p>Synstörningar inkl. dubbelseende och dimsyn (speciellt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4)</p> | | <p>Overgående synförlust (särskilt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4 och 4.7)</p> | |
| Öron och balansorgan* | | | <p>Tinnitus</p> <p>Nedsatt hörsel inkl. dövhet (oftast reversibel)</p> | | |

| | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|
| Hjärtat | QT-förlängning hos patienter med hypokalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4) | QT-förlängning (se avsnitt 4.4) Palpitationer Takykardi Förmaksflimmer Angina pectoris | Ventrikulär takyarytmi Synkope (dvs. akut och kortvarig medvetandeförlust) | Ospecifika arytmier Torsades de pointes (se avsnitt 4.4) Hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4) | |
| Blodkärl | | Vasodilatation | Hypertoni Hypotoni | Vaskulit | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd) | | | |
| Magtarmkanalen | Illamående Kräkningar Gastrointestinala smärtor och buksmärtor Diarré | Minskad aptit och minskat födointag Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas | Dysfagi Stomatit Antibiotikarelaterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4) | | |
| Lever och gallvägar | Förhöjda transaminaser | Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gammaglutamyltransferas Förhöjda alkalinfosfatavärden i blodet | Ikterus Hepatit (fr. a. kolestatisk) | Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall, se avsnitt 4.4) | |
| Hud och subkutan vävnad | | Klåda Utslag Urtikaria Torr hud | | Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande, se avsnitt 4.4) | Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) |

| | | | | | |
|---|--|---|--|---|-------------|
| Muskuloskeletala systemet och bindväv* | | Artralgi Myalgi | Tendinit (se avsnitt 4.4) Muskelkramp Muskelryckningar Muskelsvaghet | Senruptur (se avsnitt 4.4) Artrit Muskelstelhet Exacerbation av symtom på myasthenia gravis (se avsnitt 4.4) | Rabdomyolys |
| Njurar och urinvägar | | Dehydrering | Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin) Njursvikt (se avsnitt 4.4) | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället* | | Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet) Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning | Odem | | |
| Endokrina systemet | | | | Inadekvat ADH-sekretion (SIADH) | |

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

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi och fotosensitivetsreaktioner (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
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner, ATC-kod: J01 MA 14

Verkningsmekanism

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

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

Effekt på tarmfloran hos människa

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

Resistensmekanism

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

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

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

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC- och diskdiffusionsbrytpunkter för moxifloxacin (01.01.2011):

| Organism | Känslig | Resistent |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm | > 1 mg/l < 21 mm |
| <i>S. pneumoniae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm | > 0,5 mg/l < 22 mm |
| <i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C, G | ≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm | > 1 mg/l < 15 mm |

| | | |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>H. influenzae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm | > 0,5 mg/l < 25 mm |
| <i>M. catarrhalis</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm | > 0,5 mg/l < 23 mm |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm | > 1 mg/l < 17 mm |
| Ej artrelaterade brytpunkter* | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| * Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en artspezifisk brytpunkt och ska inte användas för arter där tolkningskriterier återstår att fastställa. | | |

Mikrobiologisk känslighet

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

| |
|---|
| Vanligen känsliga arter |
| <u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (meticillin-känslig) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupp B) <i>Streptococcus milleri</i> -gruppen* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> och <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupp A) <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>) |
| <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> * |
| <u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. |
| <u>”Andra” mikroorganismer</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * |
| Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem |
| <u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistent) ⁺ |
| <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> ** <i>Klebsiella oxytoca</i> |

| |
|---|
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *† <i>Proteus mirabilis</i> * |
| <u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.* |
| Naturligt resistent arter |
| <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| *Aktivitet har tillfredsställande visats för känsliga stammar i kliniska studier för de godkända kliniska indikationerna. #ESBL-producerande stammar är vanligen resistent 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 91 %.

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

Distribution

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

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

| Vävnad | Koncentration | Vävnad: plasmakvot |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Plasma | 3,1 mg/l | - |
| Saliv | 3,6 mg/l | 0,75–1,3 |
| Blåsvätska från hud | 1,6 ¹ mg/l | 1,7 ¹ |
| Bronkialslemhinna | 5,4 mg/kg | 1,7–2,1 |
| Alveloarmakrofager | 56,7 mg/kg | 18,6–70,0 |
| Epitelvätska | 20,7 mg/l | 5–7 |
| Maxillarsinus | 7,5 mg/kg | 2,0 |
| Etmoidalsinus | 8,2 mg/kg | 2,1 |
| Nasalpolyper | 9,1 mg/kg | 2,6 |
| Interstitiell vätska | 1,0 ² mg/l | 0,8–1,4 ^{2, 3} |
| Kvinnliga genitalier* | 10,2 ⁴ mg/kg | 1,72 ⁴ |
| * intravenös administrering av 400 mg i singeldos | | |
| ¹ 10 timmar efter administrering | | |
| ² fritt läkemedel | | |
| ³ från 3 timmar upp till 36 timmar efter dosering | | |
| ⁴ vid infusionens slut | | |

Metabolism

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

I *in vitro*-studier och kliniska fas I-studier observerades inga metaboliska farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel som genomgår fas I-biotransformation med cytokrom P450-enzymerna. Det finns inte någon indikation på oxidativ metabolism.

Eliminering

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

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

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

Äldre och patienter med låg kroppsvikt

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

Nedsatt njurfunktion

Moxifloxacins farmakokinetik förändras inte signifikant av nedsatt njurfunktion (inkl. kreatininclearance > 20 ml/min/1,73 m²). Vid nedsatt njurfunktion, ökar koncentrationen av M2-metaboliten (glukoronid) med en faktor av 2,5 (med kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter på det hematopoetiska systemet (lätt sänkning av antalet 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 långtidsbehandling.

Moxifloxacin har liksom andra kinoloner visats vara genotoxiskt i *in vitro*-test med bakterier eller celler från däggdjur. Då dessa effekter kan förklaras av en interaktion med gyras hos bakterier och, vid höga koncentrationer, en interaktion med topoisomeras II i däggdjursceller, kan det antas att det föreligger en tröskelkoncentration för genotoxicitet. I *in vivo*-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 ej carcinogent i en initiation-promotionstudie hos råttor.

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

Vid höga koncentrationer är moxifloxacin en hämmare av långsamma kaliumkanaler (IKr) i hjärtat och kan således orsaka förlängning av QT-intervall. I toxikologiska studier genomförda på hundar

orsakade orala doser ≥ 90 mg/kg med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 16 mg/l QT-förlängningar, men ej arytmier. Endast vid mycket hög upprepad intravenös dosering av mer än 50-faldig human dos (> 300 mg/kg) med resulterande plasmakoncentrationer ≥ 200 mg/l (mer än 40 gånger terapeutisk nivå), observerades reversibla, icke-fatala ventrikulära arytmier.

Kinoloner är kända för att orsaka broskskador i större 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) baserat på mg/kg vilket resulterade i plasmakoncentrationer 2–3 gånger högre än de som erhålls vid maximal terapeutisk dos.

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

Reproduktionsstudier på råttor, kanin och apa indikerar att moxifloxacin överförs via placenta. Studier på råttor (p.o. och i.v.) och apa (p.o.) kunde ej påvisa någon teratogenicitet eller nedsatt fertilitet efter administrering av moxifloxacin. En något ökad frekvens av ryggrads- och revbensmissbildningar iaktogs på kaninfoster, men endast 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 råttor 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.

Efter oral administrering av 500 mg/kg moxifloxacin observerades liten effekt på spermiemorfologi (huvud-svansseparation) hos hanråttor; denna effekt observerades inte vid lägre doser såsom 100 mg/kg och 20 mg/kg. Detta fynd är sannolikt inte kliniskt signifikant då den rekommenderade humana dosen är mycket lägre än dosen hos råttor som visade påverka spermiemorfologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Makrogol
Röd järnoxid (E172)
Para-orange (E110)
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger som innehåller aluminium/PCV-PVDC-bliester.

Filmdragerade tabletter finns i förpackningar med 5, 7 och 10 tabletter.

Sjukhusförpackningar innehåller 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10), 80 (8 x 10) eller 100 (10 x 10) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SanoSwiss UAB
Aukstaiciu str. 26A
LT-44169 Kaunas
Litauen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34475

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 juni 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.06.2020