

## VALMISTEYHTEENVETO

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Moxifloxacin Fresenius Kabi 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi 250 ml:n pullo tai pussi sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).

Yksi ml sisältää 1,6 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

250 ml infuusionestettä sisältää 54,4 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, keltainen liuos.

Liuoksen pH on 5,0–6,0.

Liuoksen osmolaliteetti: 260–330 mOsm

### **4. KLIINISET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

Moxifloxacin Fresenius Kabi on tarkoitettu:

- sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen hoitoon
- vaikeiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon

Moksifloksasiinia tulee käyttää vain, kun hoito muilla yleisesti näiden infektioiden aloitushoitoon suositellulla antibiooteilla ei ole asianmukaista.

Viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

##### Annostus

Suositeltu annos on 400 mg moksifloksasiinia infuusiona kerran vuorokaudessa.

Hoitoa, joka on aloitettu laskimoinfusiona, voidaan jatkaa 400 mg:n moksifloksasiinitableteilla, jos tämä on klinisesti tarpeen.

Klinisissä tutkimuksissa useimmissa potilailla hoito vaihdettiin tablettihoitoon neljän vuorokauden (sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokume) tai kuuden vuorokauden (vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot) kuluessa. Laskimonsisäisen ja tablettihoidon suositeltava kokonaiskesto on 7–14 vuorokautta (sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokume) ja 7–21 vuorokautta (vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot).

##### Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille eikä pysyvästi dialyysihoitoa tarvitseville potilaille, kuten potilaille, jotka saavat hemodialyysiä tai jatkuvaa peritoneaalidialyysiä (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

Lääkkeen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole riittävästi tietoja (ks. kohta 4.3).

#### Muut erityisryhmät

Annosta ei tarvitse muuttaa vanhuksille eikä pienipainoisille potilaille.

#### Pediatriset potilaat

Moksifloksasiini on vasta-aiheinen lapsille ja kasvuikäisille nuorille. Moksifloksasiinin tehoa ja turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3).

#### Antotapa

Laskimoon; **infusoidaan jatkuvana infuusiona 60 minuutin ajan** (ks. myös kohta 4.4).

Infuusioneste voidaan antaa T-letkun kautta yhdessä yhteensopivien infuusionesteiden kanssa, jos lääketieteelliset syyt sitä edellyttävät (ks. kohta 6.6).

### **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 kinolonihoitoon liittyvä jännesairaus/jännevaiva.

Sekä prekliinisissä että ihmissele tehdyissä tutkimuksissa on todettu sydämen elektrofisiologisia muutoksia QT-ajan pidentymisenä moksifloksasiinin annon jälkeen. Lääketurvallisuuksänäkökohtien vuoksi moksifloksasiini on siten vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- synnynnäinen tai varmennettu ei-perinnöllinen QT-ajan pidentyminen
- elektrolyyttitasapainon häiriötä, 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).

Riittämättömiä kliinisten tietojen vuoksi moksifloksasiini on myös vasta-aiheinen 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**

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-riski-arvioinnin jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

#### Aortan aneuryysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisiensi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneuryysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmillä ihmisillä suurennut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käytämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla

potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (katso kohta 4.8).

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä sydänläppäsairauksia, tai potilaalla, joille on diagnoositu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänläppäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aortan aneuryzman tai dissekaation että sydänläppävuotoa/läppäinsuffisienssia (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti) tai lisäksi
- aneuryzman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriötä kuten Takayasun arteriitti tai jättisoluaarteriitti tai tiedossa oleva ateroskelroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänläppävuodon/läppäinsuffisienssia (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneuryzman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilaalla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemillisellä kortikosteroideilla.

Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikanaan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee akuuttia hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

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

#### QTc-ajan pidentyminen ja siihen mahdollisesti liittyvät kliniset tilat

Moksifloksasiinin on havaittu pidentävän joidenkin potilaiden EKG:n QTc-aikaa. QT-pidentymä voi suurentua infuusionopeuden ja lääkeaineen pitoisuuden suurentuessa plasmassa. Siksi suositeltua infuusion kestoa (60 minuuttia) ei saa lyhentää eikä suositeltua annosta (400 mg kerran vuorokaudessa) saa ylittää. Katso tarkemmat tiedot jäljempänä sekä kohdat 4.3 ja 4.5.

Moksifloksasiinihoito on lopetettava, jos hoidon aikana ilmaantuu sydämen rytmihäiriöön sopivia löydöksiä joko EKG-löydöksien kanssa tai ilman.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin sydämen rytmihäiriölle altistava tekijä (esim.akuutti sydänlihasiskemia), sillä heillä voi olla suurenut riski kammioperäisten rytmihäiriöiden (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian) ja sydänpysähdyksen kehittymiseen. Ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä. Ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät klinisesti merkittävää bradykardiaa aiheuttavaa lääkitystä. Ks. myös kohta 4.3.

Naiset ja iäkkääät potilaat voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille, kuten moksifloksasiinille, ja siksi käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

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

Kinolonia ja fluorokinolonia 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 ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisten määräanneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

## Yliherkkyyys/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 yliherkkysreaktioita ilmaantuu kliinisinä oireina, moksifloksasiinin anto on lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito (kuten sokin hoito).

## Vakavat maksan toimintahäiriöt

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

Maksan toimintakoeteita/tutkimuksia tulee suorittaa, jos potilaalla on viitteitä maksan toimintahäiriöistä.

## Vaikeat ihoreaktiot

Moksifloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN, joka tunnetaan myös nimellä Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) ja yleisoireista eosinofiliista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Valmistetta määrättäässä 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 vaihtoehtoista hoitoa. Jos potilaalle on kehittynyt moksifloksasiinin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyttä eksantematoottinen pustuloosi tai yleisoireinen eosinofilinen oireyhtymä, moksifloksasiinihoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen.

## Kouristuksille alttiit potilaat

Kinolonioiden tiedetään voivan laukaista kouristuskohtauksia. Lääkevalmistetta 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 sensormotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja heikkoutta. Moksifloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihasheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehityminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

## Psyykkiset häiriöt

Jopa jo ensimmäisen kinoloniannoksen, myös moksifloksasiiniannoksen, jälkeen saattaa ilmetä psyykkisiä häiriöitä. Erittäin harvinaisissa tapauksissa masennus tai psykoottiset reaktiot ovat johtaneet itsemurha-ajatuksiin ja itsetuhoiseen käytökseen kuten itsemurhayrityksiin (ks. kohta 4.8). Jos tällaista ilmenee, on moksifloksasiinihoito lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

Varovaisuutta on noudatettava, jos moksifloksasiinia annetaan psykoottisille potilaille tai potilaalle, joilla on aiemmin ollut psyykkinen 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 lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi on tärkeää ottaa tällaisen diagnoosin mahdollisuus huomioon potilaalla, joille ilmaantuu voimakas ripuli moksifloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Mikäli antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia epäillään tai sellainen todetaan, on antibioottihoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoido, lopetettava ja aloitettava välittömästi asianmukainen lääketieteellinen hoito. Lisäksi on suoritettava asianmukaiset infektiotorjuntatoimenpiteet tartuntariskin vähentämiseksi. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia potilaalla, joille ilmaantuu voimakas ripuli.

#### Myasthenia gravis -potilaat

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen myasthenia gravis -potilaille, sillä oireet voivat pahentua.

#### Jännetulehdus ja jännerepeytyvä

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpädestä, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonioidon 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 moksifloksasiinihoido on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatiän merkkejä.

#### Potilaat, joilla on munuaissairaus

Iäkkäiden munuaissairauspotilaiden on käytettävä moksifloksasiinia varoen, elleivät he kykene nautimaan riittävästi nesteitä, sillä dehydraatio lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

#### Näköhäiriöt

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

#### Dysglykemia

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, on veren glukoosipitoisuuden häiriötä – sekä hypoglykemian että hyperglykemian – raportoitu (ks. kohta 4.8) useimmiten diabetespotilailla, jotka ovat käyttäneet samaan aikaan veren glukoosipitoisuutta pienentävää suun kautta otettavaa lääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Hypoglykemian aiheuttamia koomatapauksia on raportoitu. Kaikilla diabetespotilailla suositellaan huolellista veren glukoosipitoisuuden seurantaa.

#### Valoyliherkkyysreaktioiden ehkäisy

Kinolonien on todettu aiheuttavan valoyliherkkyysreaktioita. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että valoyliherkkyden riski moksifloksasiinia käytettäessä on pienempi kuin muita kinoloneja käytettäessä. Potilaita on silti syytä neuvoa välttämään altistumista UV-säteilylle tai voimakkaalle ja/tai laajoille ihoalueille kohdistuvalle auringonvalolle moksifloksasiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

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

Potilaat, joiden suvussa tai joilla itsellään on todettu glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos, ovat kinolonioidon aikana alittiita hemolyytisille reaktioille. Siksi moksifloksasiinia on käytettävä varoen näille potilaille.

### Valtimoa ympäröivän kudoksen tulehdus

Moksifloksasiini-infusioneste on tarkoitettu ainoastaan laskimoon annosteltavaksi. Valtimonsisäistä antotapaa on välttäävä, sillä prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet valtimoa ympäröivän kudoksen tulehdusta, kun infusio on annettu tästä antotapaa käytäen.

### Tietty vaikeat ihmisen ja pehmytkudoksen infektiot

Moksifloksasiinin klinistä tehoa ei ole osoitettu vaikeiden palovammainfektioiden, faskiitin tai osteomyeliitin komplisoimien diabeetikoiden jalkainfektioiden hoidossa.

### Potilaat, joilla on ruokavalion natriumrajoitus

Tämä lääkevalmiste sisältää 1206 mg natriumia per annos, joka vastaa 60 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### 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 todetaan, asianmukainen antibioottihoito on aloitettava (ks. kohta 5.1).

### Pediatriset potilaat

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

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

### Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Moksifloksasiinin ja muiden mahdollisesti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden additiivista vaikutusta QT-ajan pidentymiseen ei voida sulkea pois. Tämä voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien käännyvien kärkien takykardian, mahdollisuutta. Siksi moksifloksasiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista seuraavien lääkevalmisteiden 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
- tietty mikrobilääkkeet (sakinavilli, sparfloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini, malarialääkkeet, varsinkin halofantriini)
- tietty antihistamiinit (terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
- muut (sisapridi, vinkamiini i.v., bepridiili, difemaniili).

Moksifloksasiinia tulee antaa varoen, jos potilas käyttää lääkeitä, jotka voivat vähentää kaliumpitoisuksia (esim. loop- ja tiatsididiureetit, laksatiivit ja peräruiskeet (suuret annokset), kortikosteroidit, amfoterisiini B) tai joihin liittyy kliinisesti merkittävä bradykardiaa.

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

Vapaaehtoisille diabeetikoille tehdyissä tutkimuksissa oraalisen moksifloksasiinin ja glibenklamidin samanaikainen anto pienensi plasman glibenklamidin huippupitoisuutta noin 21 %. Glibenklamidin ja moksifloksasiinin yhdistelmä voi teoreettisesti aiheuttaa lievää ohimenevää hyperglykemiaa.

Glibenklamidin farmakokineettiset muutokset eivät kuitenkaan aiheuttaneet muutoksia farmakodynamisissa muuttujissa (veren glukoosi- ja insuliinipitoisuksissa). Kliinisesti merkittävä yhteisvaikutusta ei siten ole havaittu moksifloksasiinin ja glibenklamidin välillä.

#### *INR-arvon muutokset*

Oraalisten antikoagulantien vaikutuksen voimistumista on todettu useilla potilailla, jotka ovat saaneet bakteerilääkkeitä, erityisesti flurokinoloneja, makrolideja, tetrasyklineja, kotrimoksatsolia ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila vaikuttavat olevan riskitekijöitä. Näissä olosuhteissa on vaikea arvioda, aiheuttaako infektio vai antibioottihoitto INR:n (international normalised ratio) häiriön. Varotoimenpiteenä voidaan seurata INR-arvoa tavallista useammin. Oraalisen antikoagulantin annosta on säädetävä tarvittaessa.

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

*In vitro* -tutkimukset ihmisen sytokromi P450-entsyyymeillä tukivat näitä havaintoja. Näiden tulosten perusteella sytokromi P450-entsyyymien kautta välittyvät metabolismiset yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

#### Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ruoan, mukaan lukien maitotuotteiden kanssa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetyks**

#### Raskaus

Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisielle ei tunneta. Moksifloksasiinin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3), koska fluorokinolonit lisäävät rustovaurioriskiä kasvuvaiheessa olevin eläinten painoa kantavissa nivelissä ja koska palautuvia nivelvaurioita on kuvattu lapsilla, joita on hoidettu tietyillä fluorokinoloneilla.

#### Imetyks

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

#### Hedelmällisyys

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

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

Tutkimuksia moksifloksasiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, voivat kuitenkin heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita aiheuttamiensa keskushermostovaikutusten (esim. pyörrytyksen tai akuutin, ohimenevän näön menetyksen, ks. kohta 4.8) vuoksi tai akuutin ja lyhytkestoisen tajunnanmenetyksen (synkopee, ks. kohta 4.8) vuoksi. Potilaita on neuvottava tarkkailemaan moksifloksasiinin vaikutuksia ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

### **4.8 Haimavaikutukset**

Seuraavassa esitetään kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haimavaikutukset moksifloksasiinin 400 mg:n päivittäisellä laskimonsisäisellä tai oraalisella (vain laskimonsisäinen, sekventiaalinen (i.v./oraalinen) ja oraalinen) annolla esiintymistiheden mukaisesti:

Pahoinvointia ja ripulia lukuun ottamatta kaikkien haimavaikutusten esiintymistihesys oli alle 3 %.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyytsluokassa 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	$<1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmä- luokka	Yleinen $\geq 1/100, <1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000, <1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$	Hyvin harvinainen $<1/10\ 000$	Tuntematon
<b>Infektiot</b>	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammas ja emättimen hiivatulehdus				
<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia Leukopenia(t) Neutropenia Trombosytopenia Trombosytemia Veren eosinofilia Protrombiinijajan pitenemä / INR-arvon suureneminen		Suurentunut protrombiinipitoisuus / INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi Pansytopenia	
<b>Immuuni-järjestelmä</b>		Allergiset reaktiot (ks. kohta 4.4)	Anafylaksia, mukaan luettuna erittäin harvoin henkeä uhkaava sokki (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus / angioödeema (mukaan luettuna kurkunpään turvotus, mahdollisesti hengenvaarallinen ks. kohta 4.4)		
<b>Umpieritys</b>				Antidiureettisen hormonin epääsianmukaisen erityksen	

<b>Elinjärjes-telmä-luokka</b>	<b>Yleinen ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Harvinainen ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Hyvin harvinainen &lt;1/10 000</b>	<b>Tuntematon</b>
				<b>oireyhtymä (SIADH)</b>	
<b>Aineen-vaihdunta ja ravitsemus</b>		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	Hypoglykemia Hypoglykeeminen kooma	
<b>Psyyykkiset häiriöt*</b>		Ahdistusreaktio t Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaa tunne-elämä Depressio (erittäin harvoin päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuukset tai itsemurhayritykset, ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot Delirium	Depersona-lisaatio Psykoottiset reaktiot (päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuukset tai itsemurhayrityk-set, ks. kohta 4.4)	
<b>Hermosto*</b>	Päänsärky Pyörrytyys	Parestesia ja dysesthesia Makuhäiriöt (mukaan lukien erittäin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuuus) Vapina Huimaus Uneliaisuus	Hypesthesia Hajuaistimukseen häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatiokyky (mukaan lukien kävelyn häiriöt pääasiassa pyörrytyksestä ja huimauksesta johtuen) Kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyvyn häiriö Puheen häiriöt Amnesia Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia	Hyperesthesia	

<b>Elinjärjes-telmä-luokka</b>	<b>Yleinen ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Harvinainen ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Hyvin harvinainen &lt;1/10 000</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Silmät*</b>		Näköhäiriöt mukaan lukien diplopia ja hämärtynyt näkö (eritoten osana keskushermost oreaktiota, ks. kohta 4.4)	Fotofobia	Ohimenevä näön menetys (erityisesti osana keskushermost o reaktioita, ks. kohdat 4.4 ja 4.7) Uveiitti ja molemmin puoleinen akuutti iiriksen transillumi-naatio (ks. kohta 4.4)	
<b>Kuulo ja tasapainoelin*</b>			Tinnitus Kuulon heikentyminen, mukaan lukien kuurous (yleensä palautuva)		
<b>Sydän**</b>	QT-ajan pitenemä potilailla joilla on hypokalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	QT-ajan pitenemä (ks. kohta 4.4) Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Angina pectoris	Kammiotaky-arytmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytaikainen tajunnan-menetys)	Määrittämättömät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdyks (ks. kohta 4.4)	
<b>Verisuonisto**</b>		Vasodilataatio	Hypertensio Hypotensio	Verisuonitulehdus	
<b>Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Hengenahdistu s (mukaan lukien astmaattiset tilat)			
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatus-kanavan ja vatsan kipu Ripuli	Heikentyt ruokahalu ja vähemmän syöminen Ummetus Ruoansulatus-häiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeu s Suutulehdus Antibiootti-hoitoon liittyvä kolitti (mukaan lukien pseudomembra-noottinen kolitti, johon erittäin harvoin liittyy hengenvaarallisia)		

<b>Elinjärjes-telmä-luokka</b>	<b>Yleinen ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Harvinainen ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Hyvin harvinainen &lt;1/10 000</b>	<b>Tuntematon</b>
			komplikaatioita , ks. kohta 4.4)		
<b>Maksa ja sappi</b>	Transaminaasi-arvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gammaglutamyltransfeeraasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Ikterus Hepatiitti (voittopuolisesti kolestaaattinen)	Fulminanti hepatiitti, joka mahdollisesti johtaa henkeää uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4)	
<b>Iho ja ihonalaine n kudos</b>		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Bulloosinen ihoreaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeää uhkaava, ks. kohta 4.4)	Akuutti yleistynyt eksante-matoottinen pustuloosi (AGEP) Yleisoireinen eosinofiiline n oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), toistopunoittuma, valoyliherkkyyssreaktiot (ks. kohta 4.4)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos*</b>		Nivalsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnykäykset Lihasheikkous	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasjäykkyys Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	Rabdo-myolyysi
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Dehydraatio	Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäänöstyppi-aineiden ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta		

<b>Elinjärjes-telmä-luokka</b>	<b>Yleinen ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Harvinainen ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Hyvin harvinainen &lt;1/10 000</b>	<b>Tuntematon</b>
			(ks. kohta 4.4)		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*</b>	Reaktiot injektio- ja infuusio-paikassa	Huono-vointisuus (pääasiallisesti voimattomuus tai väsymys) Kiputilat (mukaan lukien selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu) Hikoilu Infuusiokohdan (trombo)flebiitti	Turvotus		

\* 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 ja neuralgiaan liittyvät neuropatiat, väsymys, psykiatriset oireet (mukaan lukien unihäiriöt, ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset, masennus ja itsemurha-ajatuukset), muistin ja keskittymiskyyvyn heikkeneminen sekä kuulon, näön, maku- ja hajuainstin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

\*\* Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneuryisma ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (katso kohta 4.4).

Seuraavien haittavaikutusten esiintymistihleys on suurempi, kun lääke annetaan laskimoon ilman sitä seuraavaa oraalista hoitoa tai oraalisen hoidon kanssa:

Yleiset: Gammaglutamyltransfераасиарvon suureneminen

Melko harvinaiset: Kammiotakyarytmiat, hypotensio, turvotus, antibioottihoitoon liittyvä kolitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen kolitti, johon erittäin harvoin liittyy hengenvaarallisia komplikaatioita, ks. kohta 4.4), kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4), hallusinaatio, munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyperä ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen), munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin seuraavia haittavaikutuksia, jotka ovat mahdollisia myös moksifloksasiinihoidon aikana:  
kohonnut kallonsisäinen paine (mukaan lukien aivojen pseudotuumori), hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

#### 4.9 Yliannostus

Mitään erityisiä hoitotoimenpidesuosituksia mahdollisessa yliannostuksessa ei ole.

Yliannostustapauksessa on noudatettava oireenmukaista hoitoa. Sydänsähkökäyrää pitää seurata, sillä QT-aika voi pidentyä. Annettaessa samanaikaisesti lääkehiiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä yli 80 %; annettaessa samanaikaisesti lääkehiiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suoneen vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä 20 %. Oraalisissa yliannostustapauksissa saattaa lääkehiiilen käyttö mahdollisimman pian olla potilaalle hyödyksi, sillä tämä hillitsee moksifloksasiinin systeemisen hyödynnettävyyden liiallista suurenemista.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

##### Vaikutusmekanismi

Moksifloksasiini estää bakteerien kahta eri topoisomeraasi-II:ta (DNA-gyraasientsyyymiä ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, kopioitumiseen ja korjautumiseen.

##### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Fluorokinolonien bakterisidinen teho riippuu niiden pitoisuudesta. Farmakodynaamiset tutkimukset eläinten infektiomalleissa ja ihmisseille tehdyissä tutkimuksissa ovat osoittaneet, että fluorokinolonien tehon määrittää pääasiassa AUC<sub>24</sub>/MIC -suhde.

##### Resistenssimekanismi

Resistenssi fluorokinoloneille kehittyy mutaatioiden kautta DNA-gyraasi- ja topoisomeraasi IV -entsyyymeissä. Muita mekanismeja ovat effluksipumppujen yli-ilmentyminen, läpäisevyyden esteet ja proteiinivälitteinen DNA-gyraasin suojaus. Ristiresistensi on odotettavaa moksifloksasiiniin ja muiden fluorokinolonien välillä.

Muun tyypisille antibiooteille tyypilliset resistenssimekanismit eivät vaikuta moksifloksasiinin tehoon.

##### Raja-arvot

EUCAST-komitean kliiniset MIC:llä ja estorenkaalla määritetyt raja-arvot moksifloksasiinille (01.01.2012):

Organismi	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
	$\geq 24 \text{ mm}$	$< 21 \text{ mm}$
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$
	$\geq 22 \text{ mm}$	$< 22 \text{ mm}$

<i>Streptococcus</i> (ryhmät A, B, C, G)	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 18 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 15 \text{ mm}$
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 25 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 25 \text{ mm}$
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 23 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 23 \text{ mm}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 20 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 17 \text{ mm}$
Lajista riippumattomat raja-arvot*	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$

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

#### Mikrobiologinen herkkyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla, joten tieto paikallisesta resistenssilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infekcioita hoidettaessa. Tarvittaessa on neuvotteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin esiintyvyys asettaa lääkkeen hyödyn ainakin joissakin infekcioissa kyseenalaiseksi.

#### **Yleisesti herkät lajit**

##### Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

*Staphylococcus aureus*\*<sup>+</sup>

*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 baumanii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*

##### Anaerobiset mikro-organismit

*Prevotella* spp.

##### “Muut” mikro-organismit

<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*</i>
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae*</i>
<b>Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Enterococcus faecalis*</i>
<i>Enterococcus faecium*</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Enterobacter cloacae*</i>
<i>Escherichia coli*<sup>#</sup></i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae*<sup>#</sup></i>
<i>Proteus mirabilis*</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u>
<i>Bacteroides fragilis*</i>
<b>Luonnostaan resistentit organismit</b>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Klininen teho on osoitettu tyydyttävällä varmuudella kliinisissä tutkimuksissa.
<sup>#</sup> Metisilliiniresistentti <i>S. aureus</i> on suurella todennäköisyydellä resistentti fluorokinoloneille. Metisilliiniresistenttien <i>S. aureus</i> -kantojen resistenssiasteen moksifloksasiinille on raportoitu olevan > 50 %.
<sup>#</sup> ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä myös fluorokinololeille.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja hyötyosuuus

Yhden tunnin kestoisen, laskimoon annettavan 400 mg:n kerta-annosinfusion jälkeen huippupitoisuus plasmassa on noin 4,1 mg/l ja se saavutetaan infuusion lopussa. Pitoisuksien keskiarvo tällaisen infuusion jälkeen on suunnilleen 26 % suurempi kuin vastaavan oraalisen annon jälkeen (3,1 mg/l). AUC-arvo laskimonsisäisen annon jälkeen on n. 39 mg·h/l mikä on vain hieman suurempi kuin oraalisen annon jälkeen (35 mg·h/l), mikä on sopusoinnussa sen tiedon kanssa, että moksifloksasiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuuus on n. 91 %.

Moksifloksasiinin laskimonsisäistä annosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän eikä sukupuolen mukaan.

Farmakokinetiikka on lineaarista kun moksifloksasiinia annetaan suun kautta 50–1200 mg:n kerta-annoksen, 600 mg:aan saakka kerta-annoksen laskimoon ja 600 mg:aan saakka annettuna kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

### Jakautuminen

Moksifloksasiini jakautuu nopeasti ekstravaskulaariseen tilaan. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V<sub>ss</sub>) 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.

Maksimaaliset pitoisuudet olivat 5,4 mg/kg keuhkoputken limakalvossa ja 20,7 mg/l epiteelinesteessä (geometriset keskiarvot) ja ne saavutettiin 2,2 tuntia oraalisen annoksen jälkeen. Vastaava huippupitoisuus keuhkorakkuloiden makrofageissa oli 56,7 mg/kg. Ihon rakkulanesteessä pitoisuus oli 1,75 mg/l 10 tuntia laskimoon annetun annoksen jälkeen. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus-aika-profiili on soluvälinesteessä todettu olevan samanlainen kuin plasmassa. Huippupitoisuus oli 1,0 mg/l (geometrinen keskiarvo), ja se saavutettiin noin 1,8 tuntia laskimoon annetun annoksen jälkeen.

#### Biotransformaatio

Moksifloksasiini metaboloituu vaiheen II:n biotransformaation kautta ja erittyy sekä muuttumattomana yhdisteenä että sulfaattiyhdisteenä (M1) ja glukuronidina (M2) virtsaan (noin 40 %) ja sappeen/ulosteisiin (noin 60 %). M1 ja M2 ovat ihmisellä ainoat merkittävät metaboliitit ja ne ovat mikrobiologisesti inaktiivisia.

Faasin I klinisissä tutkimuksissa ei havaittu metabolismia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden faasi I:n biotransformaation (sytokromi P 450 -entsyyymi) kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa eikä tästä 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 400 mg annoksen jälkeen on 179–246 ml/min. Laskimoon annetun 400 mg:n annoksen jälkeen noin 22 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja noin 26 % ulosteisiin. Laskimoon annetusta annoksesta oli noin 98 % havaittavissa muuttumattomana lääkeaineena ja metaboliitteina. Munuaispuhdistuma on noin 24–53 ml/min, mikä viittaa siihen, että moksifloksasiini imeytyy osittain takaisin munuaistubuluksissa. Moksifloksasiinin antaminen samanaikaisesti ranitidiinin tai probenesidin kanssa ei vaikuta kantaaineen munuaispuhdistumaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaisissa toistuvan annon tutkimuksissa moksifloksasiini aiheutti hematologista ja hepaattista toksisuutta sekä jyrsijöillä että ei-jyrsijöillä. Apinoille ilmaantui keskushermostotoksisuutta. Näitä vaikutuksia todettiin suurten moksifloksasiiniannosten tai pitkääikaisen altistuksen jälkeen.

Koirilla suuret oraaliset annokset ( $\geq 60$  mg/kg, pitoisuudet plasmassa olivat tällöin  $\geq 20$  mg/l) aiheuttivat muutoksia elektroretinogrammissa sekä yksittäisinä tapauksina silmän verkkokalvon atrofiaa.

Kun moksifloksasiinia annettiin bolusinjektiona (45 mg/kg), systeemiseen toksisuuteen viittaavat vaikutukset olivat voimakkaimillaan, eikä vaikutuksia havaittu hitaan (50 minuuttia kestäänne) moksifloksasiini-infusion (40 mg/kg) yhteydessä.

Moksifloksasiinin intra-arteriaalinen injektio saattaa aiheuttaa tulehdusta valtimoa ympäröivissä pehmeissä kudoksissa, jonka takia intra-arteriaalista antoa on vältettävä.

Moksifloksasiini oli genotoksinen *in vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin baktereja tai nisäkässoluja. *In vivo* -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotille tehdysä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

*In vitro* -kokeissa moksifloksasiini osoitti suurilla annoksilla sydämen elektrofysiologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa QT-ajan pidentymistä.

Koirilla moksifloksasiinin laskimonsisäisen annon jälkeen (30 mg/kg annettuna 15, 30 tai 60 minuutissa) QT-ajan pidentyminen riippui selvästi infuusionopeudesta, eli mitä lyhyempi infuusioaika oli, sitä selvempi oli QT-välin pidentyminen. QT-välin pidentymistä ei ilmennyt, kun annos 30 mg/kg infusoitiin 60 minuutissa.

Rotille, kaneille ja apinoille tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella moksifloksasiini kulkeutuu istukan läpi. Rotilla (p.o. ja i.v.) ja apinoilla (p.o.) tehdyt tutkimukset eivät viitanneet teratogeenisuuteen eivätkä hedelmällisydden heikkenemiseen. Vain i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kanien sikiöissä, mutta annos oli huomattavan maternaalisesti toksinen. Annokset, jotka ihmisellä antavat terapeutisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmaan, aiheuttivat apinoille ja kaneille keskenmenojen määrään lisääntymistä.

Kinolonien, mukaan lukien moksifloksasiini, tiedetään aiheuttavan rustovaurioita kasvuvaheessa olevien eläinten suurissa, painoa kantavissa niveliissä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumasettaattitrihydraatti  
Natriumsulfaatti, vedetön  
Rikkihappo (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Seuraavat liuokset ovat yhteensopimattomia Moxifloxacin Fresenius Kabi -infusionesteen kanssa:  
natriumkloridi 10 % ja 20 % liuokset  
natriumvetykarbonaatti 4,2 % ja 8,4 % liuokset.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä infuusioneste tulisi käyttää välittömästi, ellei mikrobiologisen kontaminaation riskiä voida sulkea pois avaamistavan/käytövalmiiksi saattamisen/laimentamistavan perusteella.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

#### **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätää.

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntaan saatetun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakauskoko (pakauskoot)**

Moxifloxacin Fresenius Kabi on pakattu joko:

Matalatiheyksisestä polyeteenistä valmistettuihin pulloihin (KabiPac), jotka on suljettu kumilevyllä varustetulla tulpalla, joka voidaan lävistää neulalla.

tai

Polyolefinipusseihin (**freeflex**), jotka on varustettu antoportilla (infuusioportilla) ja lisäysportilla (injektioportilla). Pussi koostuu polypropyleenistä valmistetusta sisäosasta ja alumiinista valmistetusta ulkokääreestä.

##### Pakauskoot

Polyteenipullo (KabiPac): 1, 10, 20, 25 ja 40

Polyolefinipussit (**freeflex**): 1, 10, 20, 25 ja 40

Kaikkia pakauskokoja ei välittämättä ole myynnissä.

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

Vain kertakäyttöön. Mahdollinen jäljelle jäävä liuos on hävitettävä.

Seuraavat infuusionesteet ovat yhtensopivia moksifloksasiini 400 mg/250 ml infuusionesteen kanssa:

Injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumkloridi 0,9 %, glukoosi 5 %, glukoosi 10 %, Ringerin liuos, yhdistetty natriumlaktaattiliuos (Hartmannin liuos, Ringerin laktaattiliuos).

Moksifloksasiinia sisältävää infuusionestettä ei saa antaa yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Älä käytä tästä lääkevalmistetta, jos huomaat siinä hiukkasia tai jos liuos on sameaa.

Kylmässä säilytettynä saattaa ilmetä sakkautumista, joka liukenee uudelleen huoneenlämmössä. Tästä syystä infuusionesteen säilyttämistä alle 8 °C:ssa ei suositella.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

31240

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.2.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.12.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Moxifloxacin Fresenius Kabi 400 mg/250 ml infusionsvätska, lösning

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

1 flaska eller en påse på 250 ml innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid).

1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin (som hydroklorid).

Hjälpmédiament med känd effekt:

250 ml infusionsvätska innehåller 54,4 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpmännen, se avsnitt 6.1

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Infusionsvätska, lösning.

Klar, gul lösning.

Lösningens pH är mellan 5,0 och 6,0.

Lösningens osmolalitet: 260–330 mOsm

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Moxifloxacin Fresenius Kabi är indicerat:

- för behandling av samhällsförvärvad pneumoni.
- för behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Moxifloxacin ska endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

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

#### **4.2 Dosering och administreringssätt**

##### Dosering

Den rekommenderade dosen är 400 mg moxifloxacin, givet som infusion en gång dagligen.

Initial intravenös infusionsbehandling kan följas av oral behandling med moxifloxacin 400 mg tablett(er), när detta är kliniskt indicerat.

I kliniska prövningar bytte de flesta av patienterna till oral behandling inom 4 dagar (samhällsförvärvad pneumoni) eller 6 dagar (komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner). Den rekommenderade totala behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7–14 dagar (samhällsförvärvad pneumoni) och 7–21 dagar (komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner).

##### Nedsatt njur-/leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med milt till gravt nedsatt njurfunktion eller till patienter med kronisk dialys såsom patienter som får hemodialys eller kontinuerlig peritonealdialys (se vidare avsnitt 5.2).

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 kroppsvekt.

#### Pediatrisk population

Moxifloxacin är kontraindicerat för barn och växande ungdomar. Effekt och säkerhet av moxifloxacin hos barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.3).

#### Administreringssätt

För intravenöst bruk; **infunderas som konstant infusion under 60 minuter** (se även avsnitt 4.4).

Om av medicinska skäl så krävs kan infusionsvätskan administreras via flervägskran, samtidigt med kompatibla infusionslösningar (se avsnitt 6.6).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot moxifloxacin, andra kinoloner eller mot något hjälpmämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter yngre än 18 år.
- Patienter med tidigare sensjukdom/senproblem 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 förvärvad QT-förlängning.
- Elektrolyttörningar, särskilt icke korrigeras hypokalemia.
- Kliniskt relevant bradykardi.
- Kliniskt relevant hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare.
- Tidigare känd symptomatisk arytmia.

Moxifloxacin ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervall (se avsnitt 4.5).

På grund av begränsad erfarenhet är moxifloxacin också kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) och till patienter med transaminasstegring 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).

#### Aortaaneurysm och aortadissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

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 kongenital hjärtsjukdom, eller för patienter som diagnostiseras med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm eller aortadissektion och läckage/insufficiens i hjärtsjukdomar (t.ex. bindvässjukdomar såsom Marfans syndrom, Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärtsjukdomar såsom Takayasu arterit, jättecellsarterit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtsjukdomar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

Vid plötsligt insättande buk-, bröst- eller ryggsmärta ska patienterna rådas att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller ödем i buken eller de nedre extremiteterna.

Nyttan av moxifloxacinbehandling ska noggrant vägas mot informationen i avsnittet Varningar och försiktighet, framför allt vid behandling av mindre allvarliga infektioner.

#### Förlängning av QTc-intervallet och kliniska tillstånd som är potentiellt relaterade till QTc-förlängning

Moxifloxacin har visat sig kunna förlänga QTc-intervallet i EKG hos vissa patienter. QT-förlängningen kan öka med ökad infusionshastighet och vid ökade plasmakoncentrationer. Därför ska infusionstiden inte vara kortare än rekommenderat (60 minuter) och den rekommenderade dosen (400 mg en gång per dag) ska inte överskridas. För mer detaljer se nedanstående samt avsnitt 4.3 och 4.5.

Behandling med moxifloxacin ska avslutas om det under behandlingen uppkommer tecken som kan vara relaterade till arytmier, med eller utan EKG-fynd.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan predisponera för arytmier (t.ex. akut myokardiell ischemi), eftersom de kan ha en ökad risk för ventrikulär arytmier (inkluderande torsade de pointes) och hjärtstillestånd. Se även avsnitt 4.3 och 4.5.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som använder läkemedel som sänker kaliumnivåerna i blodet. Se även avsnitt 4.3 och 4.5.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som orsakar klinisk signifikant bradykardi. Se även avsnitt 4.3.

Kvinnliga patienter och äldre patienter kan vara mer känsliga för effekten av läkemedel som ger QT-förlängning såsom moxifloxacin och därför krävs speciell försiktighet.

#### 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 symptom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren som ordinerat läkemedlet för ytterligare anvisningar.

### Överkänslighet/allergiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner inklusive moxifloxacin efter första administreringstillfället. Anafylaktisk reaktion kan leda till livshotande chock, även efter första administreringstillfället. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner på kliniska symptom ska moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling (såsom behandling av chock) påbörjas.

### Allvarliga leversjukdomar

Fall av fulminant hepatit, som eventuellt förorsakat leversvikt (inklusive dödsfall), har rapporterats i samband med moxifloxacinbehandling (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådas att ta kontakt med läkare innan behandlingen fortsätter om det uppkommer tecken eller symptom på fulminant leversjukdom såsom snabbt utvecklad asteni med gulsort, mörk urin, blödningstendenser eller hepatisk encefalopati.

Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

### Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekroly (TEN, också känt som Lyells syndrom), Steven Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematos pustulos (AGEP) och läkemedelsreaktion med eosinofi och systemiska symptom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid moxifloxacinbehandling (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symptom på allvarliga hudreaktioner och de ska övervakas noggrant. Om tecken och symptom 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 nekroly, akut generaliserad exantematos pustulos eller DRESS 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 bör användas med försiktighet till patienter med CNS-störningar eller andra riskfaktorer vilka kan predisponera för kramper eller medföra sänkt kramptröskel. Vid krampanfall ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämplig behandling påbörjas.

### 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 innan behandlingen fortsätter om symptom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder (se avsnitt 4.8).

### Psykiska reaktioner

Psykiska reaktioner kan förekomma redan efter första administreringen av kinoloner, inklusive moxifloxacin. I väldigt sällsynta fall har depression eller psykotiska reaktioner lett till självmordstankar och självskadande beteende som t.ex. självmordsförsök (se avsnitt 4.8). Om patienten utvecklar dessa reaktioner ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämplig behandling påbörjas. Försiktighet krävs om moxifloxacin ges 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 medicinsk behandling omedelbart påbörjas. Lämplig

infektionskontroll för att förhindra spridning bör 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 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 seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, organtransplanterade patienter och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecken 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 tendinopati.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

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

#### Synrubbningar

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

#### Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt 4.8), främst hos diabetespatienter vid samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodets glukosnivåer.

#### 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 jämfört med andra kinoloner. Patienter bör ändå rådas att undvika exponering för UV-strålning, starkt solljus och/eller exponering av stora hudområden under behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.8).

#### Patienter med glukos-6-fosfat-dehydrogenasbrist

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

#### Inflammation i den peri-arteriella vävnaden

Moxifloxacin infusionsvätska är endast avsett att ges som intravenös administrering. Intraarteriell administrering ska undvikas eftersom prekliniska studier visade att denna administreringsväg orsakade inflammation i den peri-arteriella vävnaden.

#### Vissa komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

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

#### Patienter som ordinerats saltfattig kost

Detta läkemedel innehåller 1206 mg natrium per dos, motsvarande 60 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium till för vuxna).

### Påverkan på biologiska tester

Moxifloxacinbehandling kan störa odlingsprov för *Mycobacterium* spp, genom suppression av mykobakteriell tillväxt, vilket kan orsaka falska negativa svar i prover som tagits från patienter som behandlas med moxifloxacin.

### Patienter med MRSA-infektion

Moxifloxacin rekommenderas inte för behandling av MRSA-infektioner. Vid fall av misstänkta eller bekräftade MRSA-infektioner, ska behandling med lämpligt antibakteriellt medel påbörjas (se avsnitt 5.1).

### Pediatrisk population

På grund av biverkningar som observerats i brosk hos unga 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-intervall under behandling med moxifloxacin och andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervall kan inte uteslutas. Denna effekt kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier, inklusive torsade de pointes. Därför är moxifloxacin kontraindicerat till patienter som samtidigt behandlas med något av följande läkemedel (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, antimarialamedel särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andra (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil).

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

Efter upprepade doser av moxifloxacin påvisades hos friska försökspersoner en ökning av maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) för digoxin på cirka 30 % utan påverkan på AUC eller dalvärdens. Särskilda försiktighetsåtgärder krävs inte vid samtidig behandling med digoxin.

Hos frivilliga försökspersoner med diabetes som erhöll moxifloxacin oralt samtidigt med glibenklamid sågs en sänkning av  $C_{max}$  för glibenklamid på cirka 21 %. Kombinationen glibenklamid och moxifloxacin kan teoretiskt resultera i mild övergående hyperglykemi. De observerade farmakokinetiska förändringarna för glibenklamid har dock inte inneburit någon påverkan på farmakodynamiska parametrar (blodglukos- och insulinnivåer) för glibenklamid. Således har ingen kliniskt relevant interaktion observerats vid samtidig behandling med moxifloxacin och glibenklamid.

### Förändringar i INR

Ett stort antal fall med ökad effekt av perorala antikoagulantia har rapporterats hos patienter som har fått antibakteriella medel, speciellt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Patientens infektioner och inflammationer, ålder och allmäntillstånd förefaller vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller antibiotikabehandlingen som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tätare kontroller av INR kan göras som försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt ska den perorala antikoagulationsdosen justeras.

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

Detta överensstämmer med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P-450-enzymer varför en metabolisk interaktion via cytokrom P-450-enzymer 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 avsnitt 5.3). Den potentiella risken för mänskliga är okänd. På grund av den ökade risken för broskskada orsakad av fluorokinoloner på viktigare ledar hos växande 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 bröstmjölk. I avsaknad av data från ammande kvinnor och på grund av den ökade risken för broskskada på viktigare ledar hos växande djur orsakad av fluorokinoloner, är användning av moxifloxacin kontraindicerad under amning (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 på moxifloxacins effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin, kan dock försämra förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner pga. 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 rådas att iaktta hur de reagerar på moxifloxacin innan de framför fordon eller använder maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar observerade i kliniska studier och som härrör från rapporter efter godkännande för försäljning med moxifloxacin 400 mg administrerat dagligen genom intravenös eller oral administreringväg (enbart intravenös, sekventiell (i.v./oral) och oral administrering) redovisas efter frekvens i tabellen nedan:

Bortsett från illamående och diarré observerades samtliga biverkningar i frekvenser <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	$< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<b>Organsystem-klass</b>	<b>Vanliga ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Sällsynta ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Mycket sällsynta &lt;1/10 000</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Superinfektion orsakade av resistenta bakterier eller svampar, t.ex. oral eller vaginal candidainfektion				
<b>Blodet och lymfssystemet</b>		Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytemi Blodeosinofili Förlängd protrombintid / förhöjt INR		Förhöjd protrombinnivå / sänkt INR Agranulocytos Pancytopeni	
<b>Immun-systemet</b>		Allergiska reaktioner (se avsnitt 4.4)	Anafylaxi, inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4) Allergiskt ödem / angioödem (inkl. larynxödem, potentellt livshotande, se avsnitt 4.4)		
<b>Endokrina systemet</b>				Syndrom med störd ADH-sekretion (SIADH)	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hyperlipidemi	Hyperglykemi Hyperurikemi	Hypoglykemi Hypoglykemisk koma	
<b>Psykiska störningar*</b>		Ångestreaktioner Psykomotorisk hyperaktivitet/agitation	Emotionell labilitet Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4) Hallucinationer Delirium	Depersonalisation Psyketisk reaktion (kan leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4)	

<b>Organsystem-klass</b>	<b>Vanliga ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Sällsynta ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Mycket sällsynta &lt;1/10 000</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Centrala och perifera nervsystemet*</b>	Huvudvärk Yrsel	Par- och dysestesi Smakförändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall) Konfusion och desorientering Sömnstörningar (vanligtvis sömnlöshet) Darrningar Svindel Somnolens	Hypoestesi Förändrat luktsinne (inkl. anosmi) Onormala drömmar Störd koordinationsförmåga (inkl. gångsvårigheter, särskilt beroende på yrsel eller svindel) Kramper inkl. grand mal kramper (se avsnitt 4.4) Uppmärksamhetsstörning Talrubbningar Amnesi Perifer neuropati och polyneuropati	Hyperestesi	
<b>Ögon*</b>		Synstörningar inkl. 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) Uveit och bilateral akut iristransillumination (se avsnitt 4.4)	
<b>Oron och balansorgan*</b>			Tinnitus Nedsatt hörsel inkl. 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) Palpitationer Takykardi Förmaksflimmer Angina pectoris	Ventriskulär takyarytmia Synkope (dvs. akut och kortvarig medvetandeförlust)	Ospecifika arytmier Torsades de Pointes (se avsnitt 4.4) Hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4)	
<b>Blodkärl**</b>		Vasodilatation	Hypertoni Hypotonii	Vaskulit	
<b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)			

<b>Organsystem-klass</b>	<b>Vanliga ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Sällsynta ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Mycket sällsynta &lt;1/10 000</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Magtarm-kanalen</b>	Illamående Kräkningar Gastro-intestinala smärtor och buksmärter Diarré	Minskad aptit och minskat födointag Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas	Dysfagi Stomatit Antibiotika-relaterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4)		
<b>Lever och gallvägar</b>	Förhöjda transaminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gamma-glutamyl-transferas Förhöjda alkalinfosفاتasvärden i blodet	Ikterus Hepatit (i synnerhet kolestatisk)	Fulminant hepatitis som kan leda till livshotande leversvikt (inkl. dödsfall, se avsnitt 4.4)	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Klåda Utslag Urtikaria Torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsonssyndrom eller toxisk epidermal nekroly (kan vara livshotande, se avsnitt 4.4)	Akut generaliserad exantematos pustulos (AGEP) Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), Fixt läkemedelsutslag, Fotosensitivitetsreaktioner (se avsnitt 4.4)
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv*</b>		Artralgi Myalgi	Tendinopati (se avsnitt 4.4) Muskelkramp Muskelryckning Muskelsvaghets	Senruptur (se avsnitt 4.4) Artrit Muskelstelhet Exacerbation av symtom på myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin) Njursvikt (se avsnitt 4.4)		

<b>Organsystem-klass</b>	<b>Vanliga</b> ≥1/100, <1/10	<b>Mindre vanliga</b> ≥1/1 000, <1/100	<b>Sällsynta</b> ≥1/10 000, <1/1 000	<b>Mycket sällsynta</b> <1/10 000	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ningsstället*</b>	Reaktion vid injektion- eller infusionsstället	Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet) Smärtillstånd (inkl. smärkor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning (Trombo)-flebit vid infusionsstället	Ödem		

\* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organer (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgia, smärta i extremiteter, gånggrubbing, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatiska symptom (inklusive sömnstörningar, ångest, panikattackar, depression och suicidtankar), försämrat minne och koncentrationsförmåga, och nedsatt hörsel, syn, smak- och luktsinne) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett patientens ålder och befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

\*\* Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtskärvorna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har en högre frekvenskategori då läkemedlet ges i.v. med eller utan efterföljande oral terapi:

Vanliga: Förhöjt gamma-glutamyl-transferas

Mindre vanliga: Ventrikulär takyarytmia, hypotension, ödem, antibiotikarelaterad kolit (inklusive pseudomembranös kolit i mycket sällsynta fall associerade med livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4), kramper inklusive grand mal kramper (se avsnitt 4.4), hallucinationer, nedsatt njurfunktion (inklusive förhöjning av BUN och kreatinin), njursvikt (se avsnitt 4.4)

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall, som även kan förekomma vid moxifloxacinbehandling:  
ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi.

#### 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

FI-00034 FIMEA

## **4.9 Överdosering**

Inga specifika behandlingsrekommendationer finns vid eventuell överdosering. Vid överdosering ska symtomatisk behandling ges. EKG-monitorering ska påbörjas, pga. risken för förlängning av QT-intervall. Samtidig administrering av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin, givet oralt eller intravenöst, reducerar moxifloxacinet systemiska tillgänglighet med mer än 80 % respektive 20 %. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftigt ökad systemexponering av moxifloxacin vid oral överdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENDOMSBECKEN**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

Moxifloxacin inhibiterar två olika bakteriella topoisomeraser av typ II (DNA-gyras och topoisomeras IV), vilka behövs för bakteriell DNA-replikation, transkription, och reparation.

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Fluorokinoloner uppvisar en koncentrationsberoende baktericid effekt. Farmakodynamiska studier med fluorokinoloner i infektionsmodeller hos djur och i kliniska prövningar hos mänskliga antyder att den primära bestämningsfaktorn för effekt är kvoten av  $AUC_{24}/MIC$ .

#### Resistensmekanism

Resistens mot fluorokinoloner kan uppkomma genom mutationer i enzymerna DNA-gyras och topoisomeras IV. Andra mekanismer kan inkludera överuttryck av effluxpumpar, ogenomtränglighet och proteinmedierat skydd på DNA-gyras. Korsresistens ska förväntas mellan moxifloxacin och andra fluorokinoloner.

Aktiviteten av moxifloxacin påverkas inte av resistensmekanismer som är specifika för antibakteriella medel av andra klasser.

#### Brytpunkter

EUCAST-kommitténs kliniska MIC- och diskdiffusions-brytpunkter för moxifloxacin (01.01.2012):

<b>Organism</b>	<b>Känslig</b>	<b>Resistent</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 24 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 21 \text{ mm}$
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 22 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 22 \text{ mm}$
<i>Streptococcus</i> (grupp A, B, C, G)	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 18 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 15 \text{ mm}$
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 25 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 25 \text{ mm}$
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 23 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 23 \text{ mm}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 20 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 17 \text{ mm}$
Ej artrelaterade brytpunkter*	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$

\* 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 art-specifik 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 krävs, framför allt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd bör inhämtas vid behov när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid vissa infektioner kan ifrågasättas.

<b>Vanligen känsliga arter</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>+</sup>
<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 baumanii</i>

<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u>
<i>Prevotella</i> spp.
<u>"Andra" mikrorganismer</u>
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> *
<i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Areoba gramnegativa mikroorganismer</u>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *#
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *#
<i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> *
<b>Naturligt resistenta arter</b>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktivitet har tillfredsställande visats i kliniska studier.
+Meticillinresistent <i>S. aureus</i> har en hög sannolikhet för att vara resistent mot fluorokinoloner. Moxifloxacin-resistensfrekvens > 50 % har rapporterats för meticillinresistent <i>S. aureus</i> .
#ESBL-producerande stammar är vanligen också resistenta mot fluorokinoloner.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption och biotillgänglighet

Efter en enstaka intravenös infusion om 400 mg given under 1 timme observerades en maximal plasmakoncentration på ungefär 4,1 mg/l vid slutet av infusionstiden. De genomsnittliga koncentrationerna efter en sådan infusion är ungefär 26 % högre än vid motsvarande oral administrering (3,1 mg/l). AUC-värdet på cirka 39 mg·h/l efter intravenös administrering är endast något högre än det värdet som uppmätts efter oral administrering (35 mg·h/l), vilket överensstämmer med att den absoluta biotillgängligheten för moxifloxacin är cirka 91 %.

Den intravenösa dosen av moxifloxacin behöver inte ändras beroende på patientens ålder eller kön.

Farmakokinetiken är linjär i intervallet 50–1200 mg som oral engångsdos, intravenöst upp till 600 mg som engångsdos och upp till 600 mg intravenöst en gång dagligen under 10 dagar.

#### Distribution

Moxifloxacin distribueras snabbt till extravaskulär vävnad. Distributionsvolymen vid steady state (V<sub>ss</sub>) är cirka 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-studier visar på en proteinbindningsgrad på ungefär 40–42 % oberoende av läkemedlets koncentration. I serum är moxifloxacin huvudsakligen bundet till albumin.

Maximala koncentrationer på 5,4 mg/kg och 20,7 mg/l (geometriskt medelvärde) uppnåddes i bronkialslemhinnan respektive epitelvätskan 2,2 timmar efter en oral dos. Den motsvarande maximala koncentrationen i alveolmakrofager uppgick till 56,7 mg/kg. I blåsvätska från hud sågs koncentrationer på 1,75 g/ml 10 timmar efter intravenös administrering. Koncentrations-tidsprofilen för fritt läkemedel i den interstitiella vätskan var likartad den i plasma, med högsta koncentration av fritt läkemedel 1,0 mg/l (geometriskt medelvärde) ungefär 1,8 timmar efter en intravenös dos.

#### Metabolism

Moxifloxacin genomgår Fas II-biotransformation och utsöndras via urin (cirka 40 %) och galla/faeces (cirka 60 %) som oförändrat läkemedel liksom i form av en sulfatförening (M1) och en glukuronid (M2). M1 och M2 är de enda relevanta metaboliterna hos mänskliga 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 cytochrom P450-enzymen). Det finns inte någon indikation på oxidativ metabolism av moxifloxacin.

#### Eliminering

Moxifloxacin elimineras från plasma med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 12 timmar. Total genomsnittligt clearance efter en 400 mg dos varierar mellan 179 och 246 ml/min. Efter 400 mg intravenös infusion utsöndras cirka 22 % av läkemedlet som oförändrat i urinen och cirka 26 % i faeces. Cirka 98 % av den intravenöst administrerade dosen återfanns som oförändrat läkemedel och metaboliter. Renal clearance uppgick till cirka 24–53 ml/min vilket talar för en partiell tubulär reabsorption av moxifloxacin. Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte renal clearance för moderssubstansen.

#### Nedsatt njurfunktion

Moxifloxacins farmakokinetiska egenskaper förändras inte signifikant av nedsatt njurfunktion (inkl. kreatininclearance > 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Vid nedsatt njurfunktion, ökar koncentrationen av M2-metaboliten (glukuronid) med en faktor av upp till 2,5 (då kreatininclearance är < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

#### Nedsatt leverfunktion

Baserat på studier på patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh A, B) är det tillsvidare inte möjligt att bedöma om det föreligger några farmakokinetiska skillnader jämfört med friska frivilliga försökspersoner. Nedsatt leverfunktion var associerat med högre koncentration av M1-metaboliten i plasma, medan koncentrationen av oförändrat läkemedel var jämförbar med den hos friska frivilliga försökspersoner. Än så länge saknas tillräcklig erfarenhet av klinisk användning av moxifloxacin till patienter med nedsatt leverfunktion.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I konventionella studier med upprepad dosering visade moxifloxacin hematologisk och hepatisk toxicitet hos gnagare och icke-gnagare. Toxiska effekter på CNS observerades hos apor. Dessa effekter inträffade efter administrering av höga doser av moxifloxacin eller efter långtidsbehandling.

Hos hundar gav höga orala doser ( $\geq 60$  mg/kg med åtföljande plasmakoncentrationer  $\geq 20$  mg/l) upphov till förändringar i elektroretinogram och i enstaka fall atrofi av retina.

Tecken på systemisk toxicitet var mest uttalade när moxifloxacin gavs som bolusinjektion (45 mg/kg) men kunde inte observeras när moxifloxacin (40 mg/kg) gavs som långsam infusion under 50 minuter.

Intraarteriell injektion kan orsaka inflammation i de peri-arteriella mjukvävnaderna och därmed ska intraarteriell administrering av moxifloxacin undvikas.

Moxifloxacin har visats vara genotoxiskt i *in vitro*-test med bakterier eller celler från däggdjur. I *in vivo*-test har inga fynd noterats som talar för genotoxicitet trots att mycket höga doser moxifloxacin används. Moxifloxacin var ej carcinogent i en initiation-promotion studie på råtta.

I *in vitro*-studier visade höga doser av moxifloxacin elektrofysiologiska effekter på hjärtat som kan orsaka förlängning av QT-intervall.

Efter intravenös administrering av moxifloxacin till hund (30 mg/kg administrerat under 15, 30 eller 60 minuter) var graden av QT-förlängning klart beroende på infusionshastigheten, d.v.s. ju kortare infusionstid desto mer uttalad förlängning av QT-intervall. Ingen förlängning av QT-intervall kunde iakttagas när dosen 30 mg/kg infunderades under 60 minuter.

Reproduktionsstudier på råtta, kanin och apa visar att moxifloxacin överförs via placenta. Studier på råtta (p.o. och i.v.) och apa (p.o.) indikerar inte någon teratogenicitet eller nedsatt fertilitet. Endast vid en intravenös dos på 20 mg/kg sågs en något ökad frekvens av ryggrads- och revbensmissbildningar på kaninfoster, men dosen är associerad med allvarlig maternell toxicitet. Doser som hos människor ger terapeutiska plasmakoncentrationer av moxifloxacin orsakade en ökning av antalet missfall hos apor och kaniner.

Kinoloner, inklusive moxifloxacin, är kända för att orsaka broskskador i de stora, viktbärande lederna på växande djur.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälppämen

Natriumacetat trihydrat  
Natriumsulfat, vattenfritt  
Svavelsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Följande lösningar ska *inte* ges samtidigt med Moxifloxacin Fresenius Kabi infusionsvätska:  
Natriumkloridlösning 10 % och 20 %  
Natriumbikarbonatlösning 4,2 % och 8,4 %.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats för 24 timmar i 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, om inte öppnande/beredning/utspädning skett på ett sätt som utesluter risken mikrobiologisk kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara flaskan eller påsen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Moxifloxacin Fresenius Kabi förpackas antingen i:

Polyetenflaskor med låg densitet (KabiPac) förslutna med en propp med gummiskiva, vilket möjliggör perforering med nål.

eller

Polyolefinpåsar (**freeflex**) med administreringsport (infusionsport) och tillsatsport (injektionsport) bestående av en innerdel av polypropen samt en ytterpåse av aluminium.

##### Förpackningsstorlekar

Polyetenflaska (KabiPac): 1, 10, 20, 25 och 40

Polyolefinpåse (**freeflex**): 1, 10, 20, 25 och 40

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Endast för engångsbruk. Eventuellt överbliven lösning ska kasseras.

Moxifloxacin 400 mg/250 ml infusionsvätska kan ges samtidigt med följande infusionsvätskor:

Vatten för injektionsvätskor, natriumklorid 0,9 %, glukos 5 %, glukos 10 %, Ringers lösning, sammansatta natriumlaktatlösningar (Hartmanns lösning, Ringer-Laktat lösning).

Moxifloxacin infusionsvätska ska ej ges samtidigt med andra läkemedel.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller några synliga partiklar eller om lösningen är grumlig.

Vid förvaring i låg temperatur kan en fällning uppstå, vilken åter löser sig i rumstemperatur. Det är därför rekommenderat att inte förvara infusionsvätskan under 8 °C.

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

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Sverige

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

31240

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

Datum för det första godkännandet: 6.2.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 27.11.2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.12.2024