

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxifloxacin Krka 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusionestettä, liuosta, sisältää moksifloksasiinihydrokloridia, joka vastaa 1,6 mg:aa moksifloksasiinia.

1 pullo, 250 ml infuusionestettä, liuosta, sisältää moksifloksasiinihydrokloridia, joka vastaa 400 mg:aa moksifloksasiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml infuusionestettä, liuosta, sisältää 0,14 mmol (3,2 mg) natriumia.

1 pullo, 250 ml infuusionestettä, liuosta, sisältää 35,3 mmol (811,9 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Vaalean kellertävä – vihreä kirkas liuos, käytännössä partikkeliton.

pH: 5,5-6,5

Osmolaliteetti: 250 – 300 mosmol/kg

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Moxifloxacin Krka 400 mg/250 ml infuusioneste, liuos on tarkoitettu:

- Sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen (CAP) hoitoon
- Vaikeiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden (cSSSI) hoitoon

Moksifloksasiinia tulee käyttää näiden indikaatioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla 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 laskimoinfuusiona, voidaan jatkaa 400 mg:n moksifloksasiinitableteilla, jos tämä on kliinisesti tarpeen.

Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla potilailla hoito vaihdettiin tablettihoitoon neljän vuorokauden (CAP) tai kuuden vuorokauden (cSSSI) kuluessa. Laskimonsisäisen ja tablettihoiton suositeltava kokonaiskesto on 7–14 vuorokautta (CAP) ja 7-21 vuorokautta (cSSSI).

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Vanhukset ja pienipainoiset potilaat

Annosta ei tarvitse sovittaa 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. kohta 4.3).

#### 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 potilaat.
- 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 vasta-aiheinen potilaille, joilla on:

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

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

Riittämättömien 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

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

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 kliiniset tilat

Moksifloksasiinin on havaittu pidentävän joidenkin potilaiden EKG:n QTc-aikaa. QT-pidentymä voi suurentua infuusionopeuden ja lääkeaineen pitoisuuden suurentuessa plasmassa. Siksi suositettua infuusion antonopeutta (60 minuuttia) ei saa lyhentää eikä suositettua 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 löydöksiensä kanssa tai ilman.

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on jokin sydämen rytmihäiriölle altistava tekijä (esim. akuutti sydänlihaskeskemia), sillä heillä voi olla suurentunut 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 merkittävää bradykardiaa aiheuttavaa lääkitystä. Ks. myös kohta 4.3.

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

#### Yliherkkyys / allergiset reaktiot

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

#### Vakavat maksan toiminnan häiriöt

Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa vaikeaoireinen maksatulehdus on mahdollisesti johtanut henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 4.8). Potilaita tulisi neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin ennen hoidon jatkumista, jos vaikeaoireisen maksasairauden merkkejä ja oireita ilmenee. Näitä ovat mm. nopeasti kehittyvä heikkous, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattinen enkefalopatia.

Maksan toimintakokeita/tutkimuksia 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 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 vaihtoehtoista 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 laskea kouristuskynnystä. Jos kouristuksia ilmenee, moksifloksasiinihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

#### 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. Moksifloksasiini-lääkeaineen ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

#### Perifeerinen neuropatia

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

#### Psyykkiset häiriöt

Psyykkisiä häiriöitä saattaa jopa ilmetä kinolonien, myös moksifloksasiinin, ensimmäisen annoksen jälkeen. 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 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 lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi on tärkeää ottaa tällaisen diagnoosin mahdollisuus huomioon potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli moksifloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Mikäli antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia epäillään tai sellainen todetaan, on antibioottihoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoito, lopetettava ja aloitettava välittömästi asianmukainen lääketieteellinen hoito. Lisäksi on suoritettava asianmukaiset infektioerjuntatoimenpiteet tartuntariskin vähentämiseksi.

Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli.

#### Myasthenia gravis –potilaat

Moksifloksasiinia tulee käyttää harkiten myasthenia gravis -potilailla, sillä oireet voivat pahentua.

#### Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoito aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteiden saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä. Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa moksifloksasiinihoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

#### Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisienssi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen 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 (ks. 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 potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänläppäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aortan aneurysman ja dissekaation että sydänläppävuotoa/läppäinsuffisienssia (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcet'n tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti) tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasun arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskleroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänläppävuodon/läppäinsuffisienssia (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemisillä kortikosteroideilla.

Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan 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.

#### Potilaat, joilla on munuaissairaus

Munuaissairautta potevien vanhusten on käytettävä moksifloksasiinia varoen, elleivät he kykene nauttimaan riittävästi nesteitä, sillä dehydraatio lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

#### Näköhäiriöt

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

#### Dysglykemia

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, on veren glukoosipitoisuuden häiriöitä – sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa – 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 seuranta.

#### Valoyliherkkyyksireaktioiden ehkäisy

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

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

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

#### Valtimoa ympäröivien kudosten tulehdus

Moksifloksasiini-infuusioneste on tarkoitettu ainoastaan laskimoon annosteltavaksi. Valtimonsisäistä antotapaa on vältettävä, sillä valtimoa ympäröivän kudoksen prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet tulehdusta, kun infuusio on annettu tätä antotapaa käyttäen.

#### Potilaat, joilla on vaikea iho- tai pehmytkudoksinfektio

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

#### Vaikutus biologisten testien tuloksiin

Moksifloksasiini estää mykobakteerian 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-vuotiaille nuorille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### Moxifloxacin Krka sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 812 mg natriumia per 250 ml liuosta, joka vastaa 40,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Moksifloksasiinin ja muiden mahdollisesti QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden additiivista vaikutusta QT-ajan pidentymiseen ei voida sulkea pois. Se voi lisätä kammioeräisten rytmihäiriöiden, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian, riskiä. 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
- 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.

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

#### INR-arvon muutokset

Oraalisten antikoagulanttien vaikutuksen voimistumista on todettu useilla potilailla, jotka ovat saaneet bakteerilääkkeitä, etenkin fluorokinoloneja, makrolideja, tetrasykliineja, trimetopriimin yhdistelmiä ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila vaikuttavat riskitekijöiltä. 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

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

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

### 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetään kliinisissä lääketutkimuksissa ilmenneet ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset moksifloksasiinin 400 mg:n päivittäisellä laskimonsisäisellä tai oraalilla (vain laskimonsisäinen, sekventiaalinen (iv/oraalinen) ja oraalinen) annolla ilmaantumistiheyden mukaisesti:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )
- Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammamien ja emättimien hiivatulehdus				
Veri ja imukudos		Anemia Leukopenia(t) Neutropenia Trombosytopenia Trombosytopenia Veren eosinofilia		Suurentunut protrombiinipitoisuus/INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi Pansytopenia	



		Protrombiini-ajan pitenemä/ INR-arvon suureneminen			
Immuunijärjestelmä		Allerginen reaktio (ks. kohta 4.4)	Anafylaksia, mukaan lukien erittäin harvoin henkeä uhkaava sokki (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus / angioedeema (mukaan lukien kurkunkpään turvotus, mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)		
Umpieritys				Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	Hypoglykemia Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4.)	
Psyykkiset häiriöt*		Ahdistuneisuusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaa tunne-elämä Masennus (joka erittäin harvoin johtaa mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin, ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot Delirium	Depersonalisaatio 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 erittäin harvoin	Hypestesia Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia)	Lisääntynyt tuntoherkkyys	

		<p>ageusia)  Sekavuus ja  desorientaatio  Unihäiriöt  (yleensä  unettomuus)  Vapina  Kiertohuimaus  Uneliaisuus</p>	<p>Epänormaalit  unet  Heikentynyt  koordinaatio-  kyky  (mukaan  lukien  erityisesti  pyörrytyksestä  ja  huimauksesta  johtuvat  kävelyn  häiriöt)  Kouristukset,  mukaan lukien  grand mal –  kohtaukset  (ks. kohta 4.4)  Keskittymis-  kyvyn häiriö  Puheen häiriöt  Amnesia  Perifeerinen  neuropatia ja  polyneuropatia</p>		
Silmät*		<p>Näköhäiriöt,  mukaan lukien  diploopia ja  hämärtynyt  näkö  (erityisesti  osana  keskusher-  mostoreaktioi-  ta, ks. kohta  4.4)</p>	<p>Valonarkuus</p>	<p>Ohimenevä  näön menetys  (erityisesti  osana  keskusher-  mostoreaktioita, ks.  kohdat 4.4 ja  4.7)  Uveiitti ja  molemmin-  puolinen  akuutti iiriksen  transillumi-  naatio (ks.  kohta 4.4)</p>	
Kuulo ja tasapainoelin*			<p>Tinnitus  Kuulon  heikentymi-  nen, mukaan  lukien kuurous  (yleensä  korjaantuva)</p>		
Sydän**	<p>QT-ajan  pidentymi-  nen  potilailla,  joilla on  hypokalemia</p>	<p>QT-ajan  pidentymisen  (ks. kohta 4.4)  Sydämentyky-  tys  Takykardia</p>	<p>Kammio-  takyarytmiat  Synkoopee (ts.  akuutti ja  lyhykestoinen  tajunnanmene-</p>	<p>Määrittämät-  tömät  rytmihäiriöt  Kääntyvien  kärkien  takykardia (ks.</p>	

	(ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Eteisvärinä Rasitusrintakipu	tys)	kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)	
Verisuonisto**		Vasodilataatio	Hypertensio Hypotensio	Verisuonitulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu Ripuli	Heikentynyt ruokahalu ja syöminen Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti, erittäin harvoin liittynyt henkeä uhkaaviin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gammaglutamyyli-transferaasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfaatin arvon 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 kudokset		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Rakkulainen ihoreaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

				hengenvaarallinen, ks. kohta 4.4)	
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykäykset Lihashäikkous	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasnäykkyys 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)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*	Reaktiot injektio- ja infuusio-paikassa	Sairaudentunnene (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 liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, muistin heikkeneminen, unihäiriöt sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).  
\*\* Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (ks. kohta 4.4).

Seuraavilla haittavaikutuksilla on suurempi esiintyvyydenluokka, kun lääke annetaan laskimoon ilman sitä seuraavaa oraalista hoitoa tai oraalisen hoidon kanssa:

- Yleiset: Gammaglutamyli-transferaasiarvon suureneminen  
Melko harvinaiset: Kammiotakyarytmiat, hypotensio, turvotus, antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti, erittäin harvoin liittynyt

hengenvaarallisiin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4), kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4), hallusinaatio, munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstypen ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen), munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin seuraavia haittavaikutuksia, jotka ovat mahdollisia myös moksifloksasiinihoidon aikana: kohonnut kallonsisäinen paine (mukaan lukien aivojen pseudotuumori), hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia, valoyliherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.4).

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta moksifloksasiinin systeeminen hyötyosuus vähenee yli 80 %; annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suoneen vähenee moksifloksasiinin systeeminen hyötyosuus 20 %. Oraalisissa yliannostustapauksissa saattaa lääkehiilen käyttö mahdollisimman pian olla potilaalle hyödyksi, sillä tämä hillitsee moksifloksasiinin systeemisen altistuksen liiallista suurenemista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset bakteerilääkkeet, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA14.

#### Vaikutusmekanismi

Moksifloksasiinin bakterisidinen vaikutus perustuu sen kykyyn estää bakteerien kahta eri topoisomeraasi-II:ta (DNA-gyraasientsyymiä ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, kopioitumiseen ja korjautumiseen.

#### Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka

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

#### Resistenssimekanismi

Resistenssi fluorokinoloneille kehittyi mutaatioiden kautta DNA-gyraasi- ja topoisomeraasi IV -entsyymeissä. Muita mekanismeja ovat effluksipumput, läpäisevyyden esteet ja proteiinivälitteinen DNA-gyraasin suojaus. Ristiresistenssi on odotettavaa moksifloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä.

Muun tyyppisille antibiooteille tyypilliset resistenssimekanismit eivät vaikuta moksifloksasiinin tehoon.

#### Raja-arvot

EUCAST kliiniset MIC:llä ja estorenkalla määritetyt raja-arvot moksifloksasiinille (01.01.2015):

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.

<b>Yleisesti herkäät lajit</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>+</sup> <i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B) <i>Streptococcus milleri</i> -ryhmä* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> ja <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (ryhmä A) <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> )
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>”Muut” mikro-organismit</u> <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</i> *#
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</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>
*Kliininen teho on osoitettu tyydyttävällä varmuudella kliinisissä tutkimuksissa. *Metisilliiniresistentti <i>S. aureus</i> on suurella todennäköisyydellä resistentti fluorokinoloneille. Metisilliiniresistenttien <i>S. aureus</i> -kantojen resistenssiasteen moksifloksasiinille on raportoitu olevan > 50 %. #ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä myös fluorokinoleille.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Yhden tunnin kestoisen, laskimoon annettavan 400 mg:n kerta-annosinfuusion jälkeen saadaan noin 4,1 mg/l:ssa huippupitoisuus plasmaan. Pitoisuuksien keskiarvo tällaisen infuusion jälkeen on suunnilleen 26 % suurempi kuin vastaavan oraalisin annon jälkeen (3,1 mg/l). AUC-arvo laskimonsisäisen annon jälkeen on n. 39 mg • h/l mikä on vain hieman suurempi kuin oraalisin annon jälkeen (35 mg • h/l), mikä on sopusoinnussa sen tiedon kanssa, että moksifloksasiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oraalisin annon jälkeen on n. 91 %.

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

Farmakokineetiikka on lineaarista kun moksifloksasiinia annetaan suun kautta 50–1200 mg:n kerta-annoksena, 600 mg:aan saakka kerta-annoksena 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 5,4 mg/kg ja 20,7 mg/l (geometriset keskiarvot) saavutettiin keuhkoputken limakalvossa ja epiteelisteessä, tässä järjestyksessä, 2,2 tuntia oraalisin annoksen jälkeen. Vastaava huippupitoisuus keuhkorakkuloiden makrofageissa nousi 56,7 mg:aan/kg. Ihon rakkulanesteessä saavutettiin 1,75 mg/l pitoisuus 10 tuntia laskimoon annetun annoksen jälkeen. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuusprofiiliin 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.

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

### 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. Moksifloksasiinin kokonaispuhdistuma (muuttumattoman lääkeaineen ja metaboliittien yhteinen puhdistuma) laskimonsisäisen annoksen jälkeen on noin 98 %. 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 moksifloksasiinin munuaispuhdistumaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan 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 kliinisestä 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 jyrksijöillä että ei-jyrksijöillä. Apinoille ilmaantui keskushermostotoksisuutta. Näitä vaikutuksia todettiin suurten moksifloksasiiniannosten tai pitkäaikaisen altistuksen jälkeen.

Koirilla korkeat oraaliset annokset (≥ 60 mg/kg, pitoisuudet plasmassa olivat tällöin ≥ 20 mg/l) aiheuttivat muutoksia elektrotinogrammissa sekä yksittäisinä tapauksina silmän verkkokalvon atrofiaa.

Kun moksifloksasiinia annettiin bolusinjektiona (45 mg/kg) vaikutukset olivat voimakkaimmillaan, eikä toksisia vaikutuksia havaittu hitaan (yli 50 minuuttia kestäneen) moksifloksasiini-infuusion (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 bakteereja tai nisäkäsoluja. *In vivo* -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotille tehdyssä initiaatiopromootiotutkimuksessa.



*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 hedelmällisyyden heikkenemiseen. Vain i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kaniin sikiöissä, mutta annos oli huomattavan matернаalisesti toksinen. Annokset, jotka ihmisellä antavat terapeuttisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmassa, aiheuttivat apinoille ja kaneille keskenmenojen määrän lisääntymistä.

Kinolonien, mukaan lukien moksifloksasiini, tiedetään aiheuttavan rustovaurioita kasvuvaiheessa olevien eläinten suurissa, painoa kantavissa nivelissä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Natriumlaktaattiliuos  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Seuraavat liuokset ovat yhteensopimattomia moksifloksasiini-infuusionesteen kanssa:

Natriumkloridi 100 mg/ml (10 %) ja 200 mg/ml (20 %) liuokset  
Natriumvetykarbonaatti 42 mg/ml (4,2 %) ja 84 mg/ml (8,4 %) liuokset

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

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

Käytettävä heti ensimmäisen avaamisen jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

250 ml lasipullo (väritön, tyyppi II) varustettuna klorobutyyli/butyyli-kumikorkilla (etyyleeni tetrafluorietyleenipääilystetty) ja alumiinisuojus, jossa on muovinen repäisylevy.  
1 pullo sisältää 250 ml infuusionestettä, liuosta. 250 ml:n pullon pakkauskoosta on saatavana 1, 5 ja 10 pullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Tämä valmiste on kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

Injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %), natriumkloridi 1 mol/l (1 moolinen), glukoosi 50 mg/ml, 100 mg/ml, 400 mg/ml (5%/10%/40%), ksylitoli 200 mg/ml (20 %), Ringerin liuos, yhdistetty natriumlaktaattiliuos (Hartmannin liuos, Ringerin laktaattiliuos).

Moksifloksasiini-infuusionestettä ei saa antaa yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Älä käytä liuosta jos siinä on näkyviä hiukkasia tai jos liuos on sameaa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 35642

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.2018

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 11.04.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Moxifloxacin Krka 400 mg/250 ml infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska, lösning, innehåller moxifloxacinhydroklorid motsvarande 1,6 mg moxifloxacin.  
1 flaska med 250 ml infusionsvätska, lösning, innehåller moxifloxacinhydroklorid motsvarande 400 mg moxifloxacin.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml infusionsvätska, lösning, innehåller 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.  
250 ml infusionsvätska, lösning, innehåller 35,3 mmol (811,9 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

En svagt gul-grön klar lösning praktiskt taget fri från partiklar.

pH: 5,5 – 6,5

Osmolalitet: 250 - 300 mosmol/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Moxifloxacin Krka är indicerat vid behandling av:

- Samhällsförvärd pneumoni (CAP)
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSSI)

Moxifloxacin ska endast användas när det anses olämpligt att använda antibakteriella medel som vanligen rekommenderas för den initiala behandlingen av dessa infektioner.

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### 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 tabletter, när detta är kliniskt indicerat.

I kliniska prövningar bytte de flesta av patienterna till oral behandling inom 4 dagar (CAP) eller 6 dagar (cSSSI). Den rekommenderade totala behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7-14 dagar vid CAP och 7-21 dagar vid cSSSI.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med mildt till gravt nedsatt njurfunktion eller till patienter med kronisk dialys d.v.s. hemodialys och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (se vidare avsnitt 5.2).

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

#### Äldre och patienter med låg kroppsvikt

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

#### *Pediatrisk population*

Moxifloxacin är kontraindicerat för barn och växande ungdomar. Effekt och säkerhet för behandling med moxifloxacin av barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 4.3).

#### Administreringssätt

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

Om så krävs kan infusionsvätskan administreras via flervägs Kran, samtidigt med kompatibla infusionslösningar (se avsnitt 6.6).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot moxifloxacin eller andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Graviditet 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 förvärvad 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 ges samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (se även avsnitt 4.5).

På grund av begränsad erfarenhet 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).

Nyttan av moxifloxacinbehandling ska vägas mot informationen i detta avsnitt, framför allt vid 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 elektrokardiogrammet hos vissa patienter. Graden av QT-förlängning kan öka med ökade plasmakoncentrationer på grund av snabb intravenös infusion. Därför ska infusionstiden inte vara kortare än de rekommenderade 60 minuterna och den intravenösa dosen på 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 eller symtom som kan vara relaterade till hjärtarytmi, med eller utan EKG-fynd.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan predisponera för hjärtarytmier (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 tar läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. Se även avsnitt 4.3 och 4.5.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som associerats med 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.

#### Överkänslighet/allergiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner inklusive moxifloxacin efter första administreringstillfället. Anafylaktisk reaktion kan leda till livshotande chock, i vissa fall redan i samband med första administreringstillfället. Vid allvarlig allergisk reaktion ska moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig akutbehandling (såsom behandling av chock) påbörjas.

#### Allvarliga leversjukdomar

Fall av fulminant hepatit, vilket kan leda till leversvikt (inklusive dödsfall), har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådås 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, blödningstendenser 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 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 lämpliga åtgärder vidtagas.

#### 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.

#### Perifer neuropati

Fall med sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet, har rapporterats hos patienter som behandlas 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 första administreringen av kinoloner, inklusive moxifloxacin. I väldigt sällsynta fall har depression eller psykiska 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 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 (AAD) och antibiotikarelaterad kolit (AAC), 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 moxifloxacin-behandling. Om AAD eller AAC misstänks eller bekräftas ska pågående antibiotikabehandling, inklusive moxifloxacin sättas ut och lämplig åtgärd vidtagas omedelbart. 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, patienter med solida organtransplantat 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 seninflammation.

#### Aortaaneurysm och -dissektion, 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 hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller dissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävsjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, käänd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (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-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

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

#### 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.

#### Synrubbingar

Om synförmågan blir nedsatt eller någon annan påverkan på ögonen noteras, ska en ögonspecialist snarast 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 blodsöcket.

#### Förebyggande av fotosensitivetsreaktioner

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

#### 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, lösning, är endast avsett att ges som intravenös infusion. Intra-arteriell administrering ska undvikas eftersom prekliniska studier visade att denna administreringsväg orsakade inflammation i den peri-arteriella vävnaden.

#### Patienter med speciell cSSSI

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

#### Påverkan på biologiska tester

Moxifloxacinbehandling kan störa odlingsprov för *Mycobacterium* spp, genom suppression av mykobakteriell tillväxt, vilket orsakar 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

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).

#### Moxifloxacin Krka innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 812 mg natrium per 250 ml lösning, motsvarande 40,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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

#### Interaktioner med läkemedel

En additiv effekt på förlängning av QT-intervallet under behandling med moxifloxacin och andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet kan inte uteslutas. 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. fentiazinderivat, 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- och tiaziddiuretika, laxermedel och lavemang (höga doser), kortikosteroider, amfotericin B) eller läkemedel som förknippas med en kliniskt signifikant bradykardi.

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

#### Förändringar i INR

Ett stort antal fall med ökad aktivitet hos perorala antikoagulantia har rapporterats hos patienter som har fått 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). Tättare 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, kalciumtillskott, parenteralt administrerat morfin, teofyllin, ciklosporin eller itrakonazol.

Detta överensstämmer med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P-450-enzymen varför en metabolisk interaktion via cytokrom P-450-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 avsnitt 5.3). 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 leddskador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

#### Amning

Det finns ingen data tillgänglig hos 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 vid behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet

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

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

Inga studier 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 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 härrör från rapporter efter godkännande för försäljning av moxifloxacin 400 mg administrerat dagligen genom intravenös eller oral administreringsväg (enbart intravenös, sekventiell (IV/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:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- 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)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>	Superinfektion beroende på resistent bakterie eller svamp, t.ex. oral eller vaginal candida-infektion				
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytemi Blodeosinofili Förlängd protrombintid/ förhöjt INR		Förhöjd protrombinnivå/ sänkt INR Agranulocytos Pancytopeni	
<b>Immunsystemet</b>		Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4) Allergiskt ödem/		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4)		
<b>Endokrina systemet</b>				Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hyperlipidemi	Hyperglykemi Hyperurikemi	Hypoglykemi Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)	
<b>Psyksiska störningar*</b>		Ångest 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 Psykotisk reaktion (kan leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4)	
<b>Centrala och perifera nervsystemet*</b>	Huvudvärk Yrsel	Par och dysestesi Smakförändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall) Konfusion och desorientering Sömnstörningar (fr.a. 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 Talrubbingar	Hyperestesi	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			Amnesi Perifer neuropati och polyneuropati		
<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>Öron 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	Ventrikulär takyarytmi 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 Hypotoni	Vaskulit	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)			
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående Kräkningar Gastrointestinala smärtor och buksmärtor Diarré	Minskad aptit och minskat födointag Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas	Dysfagi Stomatit Antibiotika-relaterad kolit (inkl. pseudo-membranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4)		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Lever och gallvägar</b>	Förhöjda transaminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gamma-glutamyl-transferas Förhöjda alkalinfosfatavärden i blodet	Ikterus Hepatit (fr a kolestatisk)	Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall se avsnitt 4.4)	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Klåda Hudrodnad 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)
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv*</b>		Artralgi Myalgi	Tendinit (se avsnitt 4.4) Muskelkramp Muskelryckning Muskelsvaghet	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>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället*</b>	Reaktion vid injektion- och infusionsstället	Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet) Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning	Ödem		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		(Trombo)-flebit vid infusionsstället			

\* 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, gånggrubbning, 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).

\*\* 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 4.4).

Följande biverkningar har en högre frekvenskategori i subgruppen IV behandlade patienter med eller utan efterföljande oral terapi:

Vanliga: Förhöjt gamma-glutamyl-transferas  
 Mindre vanliga: Ventrikulär takyarytmi, hypotension, ödem, antibiotikarelaterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit i mycket sällsynta fall associerade med livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4), kramper inkl. grand mal kramper (se avsnitt 4.4), hallucinationer, nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin), njursvikt (se avsnitt 4.4)

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi, fotosensibilitetsreaktioner (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar kan därför förväntas förekomma även vid moxifloxacinbehandling.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga specifika motåtgärder rekommenderas efter eventuell överdosering. Vid överdosering ska symptomatisk behandling ges. EKG-monitorering ska påbörjas, pga. risken för förlängning av QT-intervallet. Samtidig administrering av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin, givet oralt eller intravenöst, reducerar läkemedlets 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 EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, fluorokinoloner. ATC kod: J01MA14.

#### Verkningsmekanism

Moxifloxacin inhiberar bakteriell typ II topoisomeras (DNA gyras och topoisomeras IV), vilka behövs för bakteriell DNA-replikation, transkription, och reparation.

#### PK/PD

Fluorokinoloner uppvisar en koncentrationsberoende avdödning av bakterier. Farmakodynamiska studier med fluorokinoloner på infekterade djur och i kliniska prövningar hos människa antyder att den primära bestämmningsfaktorn för effekt är kvoten av  $AUC_{24}/MIC$ .

#### Resistensmekanism

Resistens mot fluorokinoloner kan uppkomma genom mutationer i DNA gyras och topoisomeras IV. Andra mekanismer kan inkludera överuttryck av effluxpumpar, oögenomtränglighet och proteinmederat 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 kliniska MIC- och diskdiffusions-brytpunkter för moxifloxacin (2015-01-01):

<b>Organism</b>	<b>Känslig</b>	<b>Resistent</b>
<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 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 är önskvärd, framför allt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd bör inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid vissa infektioner kan ifrågasättas.

### **Vanligen känsliga arter**

#### Aeroba grampositiva mikroorganismer

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

*Streptococcus agalactiae* (Grupp B)

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

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\* (Grupp A)

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

#### Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*

#### Anaeroba mikroorganismer

*Prevotella* spp.

#### ”Andra” mikroorganismer

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

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

#### Aeroba grampositiva mikroorganismer

*Enterococcus faecalis*\*

*Enterococcus faecium*\*

#### Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\*<sup>#</sup>

*Klebsiella oxytoca*

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

*Proteus mirabilis*\*

#### Anaeroba mikroorganismer

*Bacteroides fragilis*\*

### **Naturligt resistenta arter**

#### Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Pseudomonas aeruginosa*

\*Aktivitet har tillfredsställande visats i kliniska studier.

<sup>+</sup> Meticillinresistent *S. aureus* har en hög sannolikhet för att vara resistent mot fluorokinoloner.

Moxifloxacin-resistensfrekvens > 50 % har rapporterats för meticillinresistent *S. aureus*.

<sup>#</sup>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 högsta plasmakoncentration på ungefär 4,1 mg/l vid slutet av infusionstiden. Detta motsvarar i medeltal en ökning på ungefär 26 % av de plasmakoncentrationer som setts vid oral administrering (3,1 mg/l). AUC-värdet på cirka 39 mg·h/l efter intravenös administrering är endast något högre än det värde som uppmätts efter oral administrering (35 mg·h/l), i överensstämmelse med den absoluta biotillgängligheten på cirka 91 %.



Med avseende på ålder eller kön, krävs ingen dosjustering till patienter som behandlas med moxifloxacin intravenöst.

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

#### Distribution

Moxifloxacin distribueras snabbt till extravaskulär vävnad. Distributionsvolymen vid steady state ( $V_{ss}$ ) är cirka 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-experiment visar på en proteinbindningsgrad på ungefär 40-42 % oberoende på läkemedlets koncentration. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

Högst koncentration 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 högsta koncentrationen i alveolmakrofager uppgick till 56,7 mg/kg. I blåsvätska från hud sågs koncentrationer på 1,75 mg/l 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 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 P-450-enzym. Det finns inte någon indikation på oxidativ metabolism.

#### 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 återfanns cirka 22 % av oförändrat läkemedel i urinen och cirka 26 % i faeces. Återvinning av dosen (oförändrat läkemedel och metaboliter) var totalt cirka 98 % efter en intravenös administrering av läkemedlet. Renal clearance uppgick till cirka 24-53 ml/min vilket talar för en partiell tubulär reabsorption av läkemedlet. Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte renal clearance för modersubstansen.

#### Nedsatt njurfunktion

Moxifloxacins farmakokinetik 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 (med kreatininclearance  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

#### 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**

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 lång tids behandling.

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.

Efter intravenös administrering var tecken på systemisk toxicitet 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.

Efter intraarteriell injektion uppstod inflammatoriska förändringar som involverade de periarteriella mjukvävnaderna. Detta indikerar att intraarteriell administrering av moxifloxacin ska 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 använts. Moxifloxacin var ej carcinogent i en initiation-promotion studie på råtta.

I *in vitro* visade moxifloxacin hjärt-elektrofysiologiska egenskaper som kan orsaka förlängning av QT-intervallet, speciellt vid höga koncentrationer.

Efter intravenös administrering av moxifloxacin till hund (30 mg/kg givet som infusion 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-intervallet. Ingen förlängning av QT-intervallet kunde iakttas när dosen 30 mg/kg infunderades under 60 minuter.

Reproduktionsstudier på råtta, kanin och apa indikerar att moxifloxacin överförs via placenta. Studier på råtta (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 iakttogs på kaninfoster, men då vid en dos (20 mg/kg i.v.) som är associerad med allvarlig maternell toxicitet. En ökad abortincidens förelåg hos apa och kanin vid plasmakoncentrationer motsvarande terapeutisk nivå hos människa.

Kinoloner inklusive moxifloxacin är kända för att orsaka broskskador i de större rörliga lederna på växande djur.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Natriumlaktatlösning  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Följande lösningar ska inte ges samtidigt med moxifloxacin, infusionsvätska, lösning:

Natriumkloridlösning 100 mg/ml (10 %) och 200 mg/ml (20 %)  
Natriumvätekarbonatlösning 42 mg/ml (4,2 %) och 84 mg/ml (8,4 %)

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

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

Använd omedelbart efter första öppnandet.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

250 ml glasflaska (ofärgad, typ II) förseglad med en klorobutyl/butylgummipropp (etylen-tetrafluoretylenbeläggning) och aluminiumlock med avrivningsflik av plast.

1 flaska innehåller 250 ml infusionsvätska, lösning. Förpackningar med 1, 5 eller 10 flaskor finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Vatten för injektionsvätskor, Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), Natriumklorid 1 mol/l (1 molar), Glukos 50 mg/ml, 100 mg/ml, 400 mg/ml (5%/10%/40%), Xylitol 200 mg/ml (20 %), Ringers lösning, Sammansatta natriumlaktatlösningar (Hartmanns lösning, Ringer-Laktatlösning).

Moxifloxacin infusionsvätska, lösning ska ej ges samtidigt med andra läkemedel.

Använd inte lösningen om den innehåller några synliga partiklar eller om lösningen är grumlig.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

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

35642

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

Datum för det första godkännandet: 29.11.2018

Datum för den senaste förnyelsen: 11.04.2019

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

30.11.2021