

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Avelox 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg moksifloksasiinia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Kalvopäällysteinen tabletti sisältää 68 mg laktoosimonohydraattia (= 66,56 mg laktoosia) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Haalean punainen, kalvopäällysteinen, pitkänomainen, hieman pyörästetty tabletti, jonka mitat ovat 17 x 7 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä ”M400” ja toisella puolella ”BAYER”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Avelox 400 mg:n tabletit on tarkoitettu seuraavien moksifloksasiinille herkkien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon 18-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Moksifloksasiinia tulee käyttää seuraavien käyttöaiheiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti näihin infektioihin suositelluilla antibiooteilla ei ole asianmukaista:

- Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti
- Keuhkohtaumataudin akuutti pahenemisvaihe, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien

Moksifloksasiinia tulee käyttää seuraavien käyttöaiheiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti näihin infektioihin ensisijaisesti suositelluilla antibiooteilla ei ole asianmukaista tai kun ne eivät ole tehonneet:

- Sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen hoitoon, lukuun ottamatta vakavia tapauksia
- Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus (eli ylempien synnytyselinten tulehdus, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus), johon ei liity tubo-ovariaalia tai sisäsynnyttimien paisetta.

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

Avelox 400 mg:n tabletteja voidaan myös käyttää:

- Sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa
- Vaikeissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa

saattamaan loppuun hoitokuuri potilailla, jotka ovat hyötäneet suonensisäisesti aloitetusta

moksifloksasiinihoidosta.

Avelox 400 mg:n tabletteja ei pidä käyttää hoidon aloitukseen iho- ja pehmytkudosinfektioissa tai vaikeassa sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa.

Viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus (aikuiset)

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

### *Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta*

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

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

### *Muut erityisryhmät*

Annosta ei tarvitse sovittaa vanhuksille eikä pienipainoisille potilaille.

### Pediatriset potilaat

Moksifloksasiini on vasta-aiheinen lapsille ja nuorille (< 18 vuotta). Moksifloksasiinin tehoa ja turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole varmistettu (ks. kohta 4.3).

### Antotapa

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

### Hoidon kesto

Avelox 400 mg:n kalvopäällysteisten tablettien hoitoaikojen tulisi olla seuraavat:

|   |                  |
|---|------------------|
| Kroonisen keuhkohtaumataudin paheneminen        |                  |
| akuutti pahenemisvaihe mukaan lukien bronkiitti | 5–10 vuorokautta |
| Sairaalan ulkopuolella saatu pneumonia          | 10 vuorokautta   |
| Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti         | 7 vuorokautta    |
| Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus      | 14 vuorokautta   |

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

### *Kaksivaiheinen hoito (laskimonsisäistä hoitoa seuraa suun kautta annettava hoito)*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin kaksivaiheista hoitoa, potilaat siirtyivät laskimonsisäisestä hoidosta suun kautta annettavaan hoitoon 4 vuorokauden kuluessa (sairaalan ulkopuolella saatu pneumonia) tai 6 vuorokauden kuluessa (vaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot). Laskimonsisäisen ja suun kautta annettavan hoidon suositeltu kokonaiskesto on sairaalan ulkopuolella saadussa pneumoniassa 7-14 vuorokautta ja vaikeissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa 7-21 vuorokautta.

Suosittua annosta (400 mg kerran vuorokaudessa) ei tule ylittää. Käyttöaihekohtaista suositettua hoitoaikaa ei tule ylittää.

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys moksifloksasiinille, muille kinoloneille ja kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Alle 18-vuotiaat

- Käyttö potilaille, joilla on aiemmin ollut kinolonihoidon liittyvä jännesairaus/jännevaiva.

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

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

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

Riittämättömien tietojen vuoksi moksifloksasiinia ei tule käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka C) eikä potilaille, joiden transaminaasiarvot ovat yli viisinkertaisesti suuremmat kuin viitealueen yläraja.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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).

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. Kliinisissä tutkimuksissa moksifloksasiiniin liittynyt keskimääräinen QTc-ajan pidentyminen EKG:ssa oli  $6 \pm 26$  millisekuntia, 1,4 % verrattuna lähtöarvoon. Koska naisilla on taipumusta pidempään QTc-ajan perusarvoon miehiin verrattuna, he saattavat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Myös iäkkäämmät potilaat voivat olla herkempiä lääkkeisiin liittyville QT-ajan muutoksille.

Veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkitystä saavien potilaiden on käytettävä varoen moksifloksasiinia (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5). Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin proarytmialle altistava tila (erityisesti naiset ja iäkkäämmät potilaat), kuten akuutti sydänlihaskeskemia tai QT-ajan pidentymä, sillä nämä tilat voivat lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian riskiä) ja sydänpysähdyksen riskiä (ks. myös kohta 4.3). QT-pidentymä voi suureta lääkeaineen pitoisuuden suuretessa plasmassa. Siksi suositettua annosta ei saa ylittää. Jos sydämen rytmihäiriöön sopivia löydöksiä ilmaantuu moksifloksasiinihoidon aikana, on hoito lopetettava ja EKG on rekisteröitävä.

##### Yliherkkyys/allergiset reaktiot

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

##### Vakavat maksan toiminnan häiriöt

Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa vaikeaoireinen maksatulehdus on mahdollisesti johtanut maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset) (ks. kohta 4.8). Potilaita tulisi neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin ennen hoidon jatkumista, jos vaikeaoireisen maksasairauden merkkejä ja oireita ilmenee. Näitä ovat mm. nopeasti kehittyvä

heikkous, johon liittyy keltaisuutta, tummavirtsaisuutta, verenvuototaipumusta tai hepaattinen enkefalopatia. Maksan toimintakokeita/tutkimuksia suositetaan, jos potilaalla on viitteitä maksan toimintahäiriöstä.

#### Vaikeat ihoreaktiot

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

#### Kouristuksille alttiit potilaat

Kinolonien tiedetään voivan laukaista kouristuskohtauksia. Lääkettä on käytettävä varoen potilaille, joilla on jokin keskushermostosairaus tai jokin muu riskitekijä, joka voi altistaa kouristuksille tai 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. Moksifloksasiinin 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 parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihasheikkoutta. Moksifloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoo ilmoittamaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihasheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

#### 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 psyykkinen sairaus.

#### Antibioottihoitoon liittyvä ripuli mukaan lukien koliitti

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 infektio- ja tartuntatauti-ohjeet 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

Jännetulehdistusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoidon 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, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä.

Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa on moksifloksasiinihoito 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/läppäinsuffiensiä (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 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 aneurysman ja dissekaation että sydänläppävuotoa/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasin arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskleroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänläppävuodon/läppäinsuffiensiä (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 selkikipua.

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 lääkkeen käytön yhteydessä tai ilmaantuu muita silmäoireita, on heti otettava yhteys silmälääkäriin (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

#### Häiriöt veren sokeripitoisuudessa

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

#### Valoyliherkkyyksireaktioiden ehkäisy

Kinolonien on todettu aiheuttavan valoyliherkkyyksireaktioita. Tutkimukset ovat osoittaneet, että valoyliherkkyyden riski moksifloksasiinia käytettäessä on pienempi kuin muita kinoloneja käytettäessä. Potilaita on kuitenkin 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.

#### Potilaat, joilla on sisäsynnytintulehdus

Jos suoneen annettavaa hoitoa pidetään tarpeellisena komplisoituneen sisäsynnytintulehduksen yhteydessä (johon liittyy esimerkiksi tubo-ovariaali tai sisäsynnyttimien paise), hoitoa Avelox 400 mg:n kalvopäällysteisillä tableteilla ei suositella.

Sisäsynnytintulehduksen on voinut aiheuttaa fluorokinolonille resistentti *Neisseria gonorrhoeae*. Tällaisissa tapauksissa moksifloksasiinin kanssa pitäisi antaa toista sopivaa antibioottia (esim. kefalosporiinia), ellei moksifloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeaeta* voida sulkea pois. Jos kliinistä paranemista ei tapahdu kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoito on arvioitava uudelleen.

#### Tietty ihon ja pehmytkudoksen infektiot

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

#### Vaikutus biologisten testien (bakteeriviljely) 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).

#### Lapset

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).

#### Tietoa apuaineista

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

### Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

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

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

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

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

Annettaessa samanaikaisesti lääkehiiltä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä yli 80 %. Siksi näiden kahden lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositeta (ellei ole kyse yliannoksen hoidosta, ks. myös kohta 4.9).

Toistuvan annon jälkeen moksifloksasiini suurensi terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden plasman digoksiinin huippupitoisuuksia ( $C_{max}$ ) noin 30 % vaikuttamatta AUC-arvoon tai jäännöspitoisuuksiin. 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 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, kuten fluorkinoloneja, makrolideja, tetrasyklineja, sulfonamidin ja trimetopriimin yhdistelmiä ja joitakin kefalosporiineja. Potilaan infektiot ja tulehdukset, ikä ja yleistila ovat riskitekijöitä. Usein on vaikea arvioida, aiheuttaako infektio vai hoito INR:n (international normalised ratio) häiriön. Varotoimenpiteenä voidaan seurata INR-arvoa tavallista useammin. Oraalisen antikoagulantin annosta on säädettävä tarvittaessa.

Kliinisissä lääketutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutuksia seuraavilla lääkkeillä moksifloksasiinin kanssa samanaikaisesti annettuna: ranitidiini, probenesidi, ehkäisytabletit, kalsium, 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 ruoan kanssa

Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ruoan kanssa, ei liioin maitotuotteiden kanssa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Moksifloksasiinin käytön turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Eläinkokeissa on ilmennyt 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 olevin eläinten painoa kantavissa nivelissä ja koska palautuvia nivelvaurioita on kuvattu lapsilla, joita on hoidettu fluorokinoloneilla.

### Imetys

Tutkimustuloksia imettävillä naisilla ei ole. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että moksifloksasiinia erittyä 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia moksifloksasiinin vaikutuksesta ajokykyyn ei ole tehty. Fluorokinolonit, myös moksifloksasiini, voivat kuitenkin heikentää ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä aiheuttamiensa keskushermostovaikutusten (esim. pyöräytyksen; 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 (oraalisella ja sekventiaalisella) annolla ilmaantumistiheyden mukaisesti:

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

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

- yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

| <b>Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)</b> | <b>Yleiset</b>   | <b>Melko harvinaiset</b> | <b>Harvinaiset</b> | <b>Hyvin harvinaiset</b> | <b>Tuntematon</b> |
|---------------------------------------|--|--------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|
| <b>Infektiot</b>                      | Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot, mm. sammassa ja emättimen hiivatulehdus |                          |                    |                          |                   |



| <b>Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)</b>           | <b>Yleiset</b> | <b>Melko harvinaiset</b>  | <b>Harvinaiset</b>   | <b>Hyvin harvinaiset</b>   | <b>Tunte maton</b> |
|---|----------------|---|--|--|--------------------|
| <b>Veri ja imukudos</b>                         |                | Anemia<br>Leukopenia/t<br>Neutropenia<br>Trombosyto-<br>penia<br>Trombosytoosi<br>Eosinofilia<br>veressä<br>Protrombiini-<br>ajan pitenemä /<br>INR-arvon<br>suureneminen |  | Suurentunut<br>protrombiini-<br>pitoisuus / INR-<br>arvon<br>pieneneminen<br>Agranulosytoosi<br>Pansytopenia |                    |
| <b>Immuuni-<br/>järjestelmä</b>                 |                | Allergiset<br>reaktiot<br>(ks. kohta 4.4)   | Anafylaksia,<br>mukaan luettuna<br>erittäin harvoin<br>henkeä uhkaava<br>šokki (ks.<br>kohta 4.4),<br>Allerginen<br>turvotus /<br>angioödeema<br>(mukaan<br>luettuna<br>kurkunpään<br>turvotus,<br>mahdollisesti<br>hengenvaarallin<br>en, ks.<br>kohta 4.4) |  |                    |
| <b>Umpieritys</b>                               |                |   |  | Diureettisen<br>hormonin<br>epäasianmukai-<br>sen erityksen<br>oireyhtymä<br>(SIADH)                         |                    |
| <b>Aineenvai-<br/>hdunta ja<br/>ravitse mus</b> |                | Hyperlipidemia  | Hyperglykemia<br>Hyperurikemia   | Hypoglykemia<br>Hypoglykeemi-<br>nen kooma   |                    |

| <b>Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)</b> | <b>Yleiset</b>         | <b>Melko harvinaiset</b>  | <b>Harvinaiset</b>   | <b>Hyvin harvinaiset</b>  | <b>Tunte maton</b> |
|---------------------------------------|------------------------|---|--|---|--------------------|
| <b>Psyykkiset häiriöt*</b>            |                        | Ahdistusreaktiot<br>Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio   | Epävakaata tunne-elämä<br>Depressio (erittäin harvoin)<br>päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritykset, ks. kohta 4.4)<br>Hallusinaatiot<br>Delirium  | Depersonalisaatio<br>Psykoottiset reaktiot (päätyen mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritykset, ks. kohta 4.4) |                    |
| <b>Hermosto*</b>                      | Päänsärky<br>Pyöräytys | Parestesia ja dysestesia<br>Makuhäiriöt (mukaan lukien erittäin harvoin ageusia)<br>Sekavuus ja desorientaatio<br>Unihäiriöt (yleensä unettomuus)<br>Vapina<br>Huimaus<br>Uneliaisuus | Hypestesia<br>Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia)<br>Epänormaalit unet<br>Heikentynyt koordinaatio-kyky (mukaan lukien kävelyn häiriöt)<br>pääasiassa pyöräytyksestä ja huimauksesta johtuen)<br>Kouristukset mukaan lukien grand mal -kohtaukset (ks. kohta 4.4)<br>Keskittymiskyvyn häiriö<br>Puheen häiriöt<br>Amnesia<br>Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia | Hyperestesia  |                    |

| <b>Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)</b>           | <b>Yleiset</b>  | <b>Melko harvinaiset</b>   | <b>Harvinaiset</b>   | <b>Hyvin harvinaiset</b>   | <b>Tunte maton</b> |
|---|---|--|--|--|--------------------|
| <b>Silmät*</b>                                  |   | Näköhäiriöt mukaan lukien diploopia ja hämärtynyt näkö (eritoten osana keskushermosto-reaktioita, ks. kohta 4.4)                       | Fotofobia  | Ohimenevä näön menetys (erityisesti osana keskushermosto-reaktioita, ks. kohdat 4.4 ja 4.7)<br>Uveitti ja molemminpuoleinen akuutti iiriksen transilluminaatio (ks. kohta 4.4) |                    |
| <b>Kuulo ja tasapainoelin*</b>                  |   |  | Tinnitus<br>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)<br>Sydämen-tykytys<br>Takykardia<br>Eteisvärinä<br>Angina pectoris                                    | Kammiotaky-arytmiat<br>Synkopee (ts. akuutti ja lyhytkestoinen tajunnanmenetys )   | Määrittämättömät rytmihäiriöt<br>Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4)<br>Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)  |                    |
| <b>Verisuonisto**</b>                           |   | Vasodilataatio   | Hypertensio<br>Hypotensio  | Verisuonitulehdus  |                    |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |   | Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)  |  |  |                    |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     | Pahoinvointi<br>Oksentelu<br>Ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu<br>Ripuli | Heikentynyt ruokahalu ja vähemmän syöminen<br>Ummetus<br>Ruoansulatushäiriöt<br>Ilmavaivat<br>Gastriitti<br>Amylaasiarvon suureneminen | Nielemisvaikeus<br>Suutulehdus<br>Antibioottihoito on liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembraanoottinen koliitti, erittäin harvoin liittynyt hengenvaarallisiin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4) |  |                    |

| <b>Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)</b> | <b>Yleiset</b>                     | <b>Melko harvinaiset</b>  | <b>Harvinaiset</b>  | <b>Hyvin harvinaiset</b>   | <b>Tunte maton</b>                                      |
|---------------------------------------|------------------------------------|---|---|--|---|
| <b>Maksa ja sappi</b>                 | Transaminaasi-arvojen suureneminen | Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gammaglutamyyli transferaasi-arvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen | Ikterus Hepatiitti (voittopuolisesti kolestaattinen)  | Vaikeaoireinen maksatulehdus, joka mahdollisesti johtaa henkeä uhkaavaan maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4) |   |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>       |                                    | Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen  |   | Bulloosinen ihoreaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)              | Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos*</b> |                                    | Nivelsärky Lihassärky   | Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnäykkykset Lihasteikkous  | Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Nivel tulehdus Lihasnäykkyys Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)  | Rabdomyolyyysi  |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>        |                                    | Dehydraatio   | Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyyppi-aineiden ja kreatiniini-pitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) |  |   |

| Elinjärjestelmä luokka (MeDRA)                 | Yleiset | Melko harvinaiset  | Harvinaiset | Hyvin harvinaiset | Tunte maton |
|--|---------|--|-------------|-------------------|-------------|
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat* |         | Huonovointisuus (pääasiallisesti voimattomuus tai väsymys)<br>Kiputilat (mukaan lukien selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu)<br>Hikoilu | 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 haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja 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 (katso 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), ohimenevä näön menetys, hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia, valoyliherkkyysreaktio (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 lääkeliittä ja 400 mg moksifloksasiinia suun kautta vähenee moksifloksasiinin hyödynnettävyys elimistössä yli 80 %. Oraalisissa yliannostustapauksissa saattaa lääkelihtien käyttö mahdollisimman pian olla potilaalle hyödyksi, sillä tämä hillitsee moksifloksasiinin systeemisen hyödynnettävyyden liiallista suurenemista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA14

### Vaikutusmekanismi

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

### Vaikutus ihmisen suolistoflooraan

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

### Resistenssimekanismit

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

*In vitro* bakteeri muuttuu resistentiksi moksifloksasiinille vaiheittaisen tapahtumaketjun kautta, jossa kohdemutaatiot vaikuttavat bakteerin kahteen eri topoisomeraasi-II:han, eli DNA-gyraasi- ja topoisomeraasi IV -entsyymeihin. Moksifloksasiini on heikko grampositiivisten bakteerien aktiivisten poistomekanismien substraatti.

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

Raja-arvot

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

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

|  |            |          |
|--|------------|----------|
|  | ≥ 20 mm    | < 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 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><u>Yleisesti herkät lajit</u></b>   |
| <u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u><br><i>Gardnerella vaginalis</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> * (metisilliinille herkkä)<br><i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B)<br><i>Streptococcus milleri</i> -ryhmä* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> ja <i>S. intermedius</i> )<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *<br><i>Streptococcus pyogenes</i> * (Ryhmä A)<br><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><br><i>Acinetobacter baumannii</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Haemophilus parainfluenzae</i> *<br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *  |
| <u>Anaerobiset mikro-organismit</u><br><i>Fusobacterium</i> spp.<br><i>Prevotella</i> spp.<br>"Muut" mikro-organismit<br><i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *<br><i>Chlamydia trachomatis</i> *<br><i>Coxiella burnetii</i><br><i>Mycoplasma genitalium</i><br><i>Mycoplasma hominis</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *  |
| <b><u>Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma</u></b>  |
| <u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u><br><i>Enterococcus faecalis</i> *<br><i>Enterococcus faecium</i> *<br><i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti) <sup>+</sup>   |
| <u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u><br><i>Enterobacter cloacae</i> *<br><i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <sup>+</sup><br><i>Proteus mirabilis</i> *   |
| <u>Anaerobiset mikro-organismit</u><br><i>Bacteroides fragilis</i> *<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.*  |

|  |
|--|
| <b>Luonnostaan resistentit organismit</b>  |
| <u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>  |
| *Kliininen teho on osoitettu hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa tyydyttävällä varmuudella herkissä kannoissa kliinisissä tutkimuksissa.<br># ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä fluorokinoleille.<br>+ Resistenttien kantojen esiintyvyys > 50 % vähintään yhdessä maassa. |

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Absorptio ja biologinen hyötyosuus

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

Farmakokineetiikka on lineaarista kerta-annosalueella 50–800 mg sekä annokseen 600 mg saakka, kun lääke otetaan kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan. 400 mg:n oraalisen annoksen jälkeen saadaan huippupitoisuudet 3,1 mg/l 0,5–4 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Vakaassa tilassa  $C_{max}$ - ja  $C_{min}$ -pitoisuudet plasmassa (400 mg kerran vuorokaudessa) olivat 3,2 ja 0,6 mg/l. Vakaassa tilassa mitatut plasman moksifloksasiinipitoisuudet antokertojen välillä ovat noin 30 % suuremmat kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

### Distributio

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

Seuraavat moksifloksasiinin huippupitoisuudet (geometriset keskiarvot) on 400 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen:

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

\* yksi 400 mg:n annos suoneen annettuna  
<sup>1</sup> 10 tuntia annon jälkeen  
<sup>2</sup> sitoutumattoman aineen pitoisuus  
<sup>3</sup> 3–36 tuntia annon jälkeen  
<sup>4</sup> infuusion lopussa

### Biotransformaatio

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



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

#### Eliminoituminen

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

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

Moksifloksasiinin antaminen samanaikaisesti ranitidiinin tai probenesidin kanssa ei vaikuta moksifloksasiinin munuaispuhdistumaan.

#### *Vanhukset ja pienikokoiset potilaat*

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

#### *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 sairastaville potilaille (Child-Pugh A, B) tehtyjen tutkimusten perusteella ei ole toistaiseksi mahdollista arvioida, onko heillä farmakokineettisiä eroja verrattuna terveisiin vapaaehtoihin 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**

Rotilla ja apinoilla on havaittu hematopoeettisen järjestelmän muutoksia (vähäinen punasolujen ja verihiutaleiden määrän lasku). Kuten muillakin kinoloneilla, on rotilla, apinoilla ja koirilla todettu maksatoksisuutta (mikä on ilmennyt kohonneina maksaentsyymitasoina ja degeneratiivisina vakuoleina). Apinoille on ilmaantunut keskushermostotoksisuutta (kouristuksia). Näitä vaikutuksia todettiin vain suurten moksifloksasiiniannosten tai pitkäaikaisen altistuksen jälkeen.

Moksifloksasiini, kuten muutkin kinolonit, oli genotoksinen *in vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin bakteereja tai nisäkässoluja. Koska nämä vaikutukset voidaan selittää vaikutuksilla bakteerien gyraasientsyymiin ja - suurilla pitoisuuksilla - vaikutuksilla nisäkässolujen topoisomeraasi II:een, voidaan genotoksisuudella olettaa olevan kynnyspitoisuus. *In vivo* -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Voidaan siis todeta, että turvallisuusmarginaali potilaskäytössä olevilla hoitoannoksilla on riittävä. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotille tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

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

muut kinolonit aiheuttivat näitä vaikutuksia.

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

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

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

Rotille, kaneille ja apinoille tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten perusteella moksifloksasiini kulkeutuu istukan läpi. Rotilla (per os ja i.v.) ja apinoilla (per os) tehdyt tutkimukset eivät tuoneet esiin merkkejä teratogeenisuudesta tai hedelmällisyyden heikkenemisestä moksifloksasiinia annettaessa. Vain i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kaniiden sikiöissä, mutta annos oli huomattavan maternotoksinen. Annokset, jotka ihmisellä antavat terapeuttisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmaan, aiheuttivat apinoille keskenmenojen määrän lisääntymistä. Rotilla todettiin sikiöiden painon laskua, keskenmenojen lisääntymistä, raskausajan vähäistä pidentymistä ja joidenkin uros- ja naaraspuolisten poikasten spontaanin aktiivisuuden lisääntymistä annoksilla, jotka olivat 63 kertaa niin suuria kuin suositetut ihmisen maksimihoitoannokset suhteutettuna painoon (mg/kg).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletitydin:

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Makrogoli 4000  
Rautaoksidi (E 172)  
Titaanidioksidi (E 171).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Polyproeeni/alumiini- ja polyvinylikloridi/polyvinylideenikloridi/alumiini-läpipainopakkaukset

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Alumiini/alumiini-foliopakkaukset

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pahvikotelo, joka sisältää värittömiä läpinäkyviä tai valkoisia ja läpinäkymättömiä polyproeeni/alumiini-läpipainopakkauksia tai värittömiä läpinäkyviä polyvinylikloridi/polyvinylideenikloridi/alumiini-läpipainopakkauksia:

Pakkaukset: 5, 7 ja 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Sairaalapakkaukset: 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10) kalvopäällysteistä tablettia sekä 80 (5x16) tai 100 (10x10) kalvopäällysteistä tablettia käärepakkauksessa.

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus, pakkauskoko 1 tabletti ulkopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

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

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer AG, 51368 Leverkusen, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

14567

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

29.11.1999/12.02.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.5.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Avelox 400 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt: Den filmdragerade tablett innehåller 68 mg laktosmonohydrat (=66,56 mg laktos) (se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Filmdragerad, blekt röd, svagt rundad, avlång tablett, med måtten 17 x 7 mm, märkt med "M400" på ena sidan och "BAYER" på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Avelox 400 mg filmdragerade tabletter är indicerade vid behandling av följande bakteriella infektioner hos patienter från 18 år och uppåt orsakade av bakterier känsliga för moxifloxacin (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Vid följande indikationer ska Moxifloxacin endast användas när det anses olämpligt att använda andra antibiotika som vanligen rekommenderas för behandling av dessa infektioner:

- Akut bakteriell sinusit
- Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit

Vid följande indikationer ska Moxifloxacin endast användas när det anses olämpligt att använda antibiotika som vanligen rekommenderas för initial behandling av dessa infektioner eller när sådan behandling inte lyckats:

- Samhällsförvärd pneumoni, med undantag för svåra fall.
- Mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet (d v s infektioner i de övre kvinnliga genitalierna, inklusive salpingit och endometrit), utan relaterad abscess i äggstockar eller bäcken. Avelox 400 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte som monoterapi vid mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet om inte moxifloxacinresistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas, utan ska ges i kombination med annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin) p.g.a. ökande av moxifloxacinresistens hos *Neisseria gonorrhoeae* (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Avelox 400 mg filmdragerade tabletter kan även användas för att fullfölja en terapi hos patienter som visat förbättring under initial intravenös behandling med moxifloxacin för följande indikationer:

- Samhällsförvärd pneumoni.
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Avelox 400 mg filmdragerade tabletter ska inte användas för initial behandling av någon typ av hud- eller mjukdelsinfektioner eller samhällsförvärd pneumoni.

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering (vuxna)

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

### *Nedsatt njur-/leverfunktion*

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

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

### *Andra särskilda patientgrupper*

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

### Pediatrisk population

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

### Administreringsätt

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

### Behandlingstidens längd

Följande behandlingstider rekommenderas för moxifloxacin 400 mg filmdragerade tabletter:

Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inräknat bronkit 5-10 dagar

Samhällsförvärd pneumoni 10 dagar

Akut bakteriell sinusit 7 dagar

Mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet 14 dagar

I kliniska prövningar har man studerat behandling med moxifloxacin 400 mg filmdragerade tabletter i upp till 14 dagar.

### *Sekventiell (intravenös följd av oral) behandling*

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

Den rekommenderade dosen (400 mg en gång dagligen) samt behandlingstidens längd (med hänsyn till respektive indikation), ska inte överskridas.

## 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot moxifloxacin 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 begränsade kliniska data är moxifloxacin också kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh 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).

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. Analys av EKG tagna i det kliniska prövningsprogrammet visade en QTc-förlängning med moxifloxacin på  $6 \pm 26$  msec (1,4 % ökning jämfört med utgångsvärdet). Eftersom kvinnor tenderar att ha längre QTc-intervall som utgångsvärde än män, kan de vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Äldre patienter kan också vara mer känsliga för läkemedelsrelaterade effekter på QT-intervallet.

Läkemedel som kan reducera kaliumnivåerna ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med moxifloxacin (se även avsnitt 4.3 och 4.5). Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter (särskilt kvinnor och äldre patienter) med tillstånd som kan predisponera för arytmier, som t.ex. akut myokardiell ischemi eller QT-förlängning, eftersom detta kan leda till en ökad risk för ventrikulär arytm (inkluderande torsade de pointes) och hjärtstillestånd (se även avsnitt 4.3). Graden av QT-förlängning kan öka med stigande koncentration av läkemedlet. Den rekommenderade dosen ska därför ej överskridas.

Om tecken på hjärtarytmi uppstår under behandlingen med moxifloxacin, ska behandlingen avbrytas och en EKG-undersökning genomföras.

#### Överkänslighet/allergiska reaktioner

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

#### Allvarliga leversjukdomar

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

behandlingen fortsätter om det uppkommer tecken eller symtom på fulminant leversjukdom såsom snabbt utvecklade asteni med gulst, 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 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 behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med moxifloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

#### Psykiska reaktioner

Psykiska reaktioner kan förekomma redan efter första administreringen av kinoloner, inklusive moxifloxacin. I väldigt sällsynta fall har depression och 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 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 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 tecknen på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

#### 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 en 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 aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller 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 Takayusus arterit, jättecellarterit, känd 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 plötslig 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

Som för alla fluorokinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi, rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Hos moxifloxacinbehandlade patienter inträffar dysglykemi främst hos äldre diabetespatienter som står på samtidig behandling med orala



blodglukossänkande medel (t.ex. sulfonylureaföreningar) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodglukosnivåerna.

#### 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.

#### Patienter med inflammation i bäckenet

För patienter med komplicerad inflammation i lilla bäckenet (t.ex. associerat med abscess i äggstockar eller bäckenet), för vilka en intravenös behandling anses nödvändig rekommenderas inte behandling med Avelox 400 mg filmdragerade tabletter.

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

#### Patienter med speciell cSSSI

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

#### Påverkan på biologiska tester

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

#### Patienter med MRSA-infektion

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

#### Pediatrik population

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

#### Information om hjälpämnen

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd - galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption - bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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

#### Interaktioner med läkemedel

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

- antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)

- antipsykotika (t.ex. fentiazinderviat, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliskt antidepressiva medel
- vissa antimikrobiella medel (sakvinavir, sparfloxacin, erythromycin IV, pentamidin, antimalariamedel särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andra (cisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

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

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

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

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

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

#### *Förändringar i INR*

Ett stort antal fall har visat en ökad koagulationshämning vid samtidig behandling med perorala antikoagulantia och antibakteriella medel, speciellt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Graden av infektion och inflammation, ålder och allmäntillstånd förefaller vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller dess behandling som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tätare kontroller av INR kan göras som försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt görs lämplig dosjustering.

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 överensstämde med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P-450-enzymen varför interaktion via cytokrom P-450-enzymen är osannolik.

#### Interaktion med mat

Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

## **4.2 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats.

Reproduktionsstudier på djur har visat toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är

okänd. På grund av den experimentella risken för skada orsakad av fluorokinoloner på vikt bärande brosk hos omogna djur och reversibla ledsador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

#### Amning

Det finns inga data tillgängliga för ammande kvinnor. Prekliniska data visar att små mängder av moxifloxacin utsöndras i mjölk. I avsaknad av humandata och på grund av den experimentella risken för skada på vikt bärande brosk hos omogna djur orsakad av fluorokinoloner, är amning kontraindicerad 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 på moxifloxacins effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Hos patienter kan dock fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin, resultera i minskad förmåga att framföra fordon eller hantera maskiner p.g.a. CNS-reaktioner (t.ex. yrsel; akut övergående synförlust, se avsnitt 4.8) eller akut och kortvarig medvetandeförlust (synkope, se avsnitt 4.8). Patienter bör därför iakttaga hur de reagerar på moxifloxacin innan de framför fordon eller använder maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

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

Bortsett från illamående och diarré var samtliga biverkningar observerade 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)

| Organsystem (MedDRA)                 | 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 candidainfektion |   |           |  |                     |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>       |  | Anemi<br>Leukopeni(er)<br>Neutropeni<br>Trombocytopeni<br>Trombocytemi<br>Eosinofili<br>Förlängd protrombintid /förhöjt INR |           | Förhöjd protrombinnivå / sänkt INR<br>Agranulocytos<br>Pancytopeni |                     |

| <b>Organsystem (MedDRA)</b>                | <b>Vanliga</b>     | <b>Mindre vanliga</b>   | <b>Sällsynta</b>   | <b>Mycket sällsynta</b>  | <b>Ingen känd frekvens</b> |
|--|--------------------|---|--|--|----------------------------|
| <b>Immunsystemet</b>                       |                    | Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4)   | Anafylaktisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4)<br>Allergiskt ödem / angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4)  |  |                            |
| <b>Ednokrina systemet</b>                  |                    |   |  | Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)  |                            |
| <b>Metabolism och nutrition</b>            |                    | Hyperlipidemi   | Hyperglykemi<br>Hyperurikemi   | Hypoglykemi<br>Hypoglykemisk koma  |                            |
| <b>Psykiska störningar*</b>                |                    | Ångest<br>Psykomotorisk hyperaktivitet /agitation   | Emotionell labilitet<br>Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/ tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4)<br>Hallucinationer<br>Delirium | Depersonalisation<br>Psykotiska reaktioner (kan leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/ tankar eller självmordsförsök se avsnitt 4.4) |                            |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet*</b> | Huvudvärk<br>Yrsel | Par- och dysestesi<br>Smakförändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall)<br>Konfusion och desorientering<br>Sömnstörningar (fr a sömnlöshet)<br>Darrningar<br>Svindel<br>Somnolens | Hypoestesi<br>Förändrat luktsinne (inkl. anosmi)<br>Onormala drömmar<br>Störd koordinationsförmåga (inkl. gångsvårigheter , speciellt beroende på yrsel eller svindel)<br>Kramper inkl. grand mal                | Hyperestesi  |                            |

| Organsystem (MedDRA)                            | Vanliga  | Mindre vanliga  | Sällsynta   | Mycket sällsynta   | Ingen känd frekvens |
|---|--|---|---|--|---------------------|
|   |  |   | kramper (se avsnitt 4.4)<br>Koncentrations-svårigheter<br>Talrubbningar<br>Amnesi<br>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)<br>Uveit och bilateral akut iristransillumination (se avsnitt 4.4) |                     |
| <b>Öron och balansorgan*</b>                    |  |   | Tinnitus<br>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)<br>Palpitationer<br>Takykardi<br>Förmaksflimmer<br>Angina pectoris        | Ventrikulär takyarytmi<br>Synkope (dvs. akut och kortvarig medvetandeförlust)   | Ospecifika arytmier<br>Torsades de Pointes (se avsnitt 4.4)<br>Hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4)   |                     |
| <b>Blodkärl**</b>                               |  | Vasodilatation  | Hypertoni<br>Hypotoni   | Vaskulit   |                     |
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b> |  | Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)   |   |  |                     |
| <b>Magtarmkanalen</b>                           | Illamående<br>Kräkningar<br>Gastrointestinala smärtor och buksmärtor<br>Diarré | Minskad aptit och minskat födointag<br>Förstoppning<br>Dyspepsi<br>Flatulens<br>Gastrit<br>Förhöjt amylas | Dysfagi<br>Stomatitis<br>Antibiotika realterad kolit (inkl. pseudo-membranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, |  |                     |

| Organsystem (MedDRA)  | Vanliga                | Mindre vanliga  | Sällsynta  | Mycket sällsynta  | Ingen känd frekvens                            |
|---|------------------------|---|--|---|--|
|   |                        |   | se avsnitt 4.4)  |   |  |
| <b>Lever och gallvägar</b>  | Förhöjda transaminaser | Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH)<br>Förhöjt bilirubin<br>Förhöjt gamma-glutamyl-transferas<br>Förhöjda alkalinfosfatavärden i blodet      | Ikterus<br>Hepatit (fr a kolestatisk)  | Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall, se avsnitt 4.4)                                 |  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                      |                        | Klåda<br>Hudrodnad<br>Urtikaria<br>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>Muskuloskeletala systemet och bindväv*</b>                       |                        | Artralgi<br>Myalgi  | Tendinit (se avsnitt 4.4)<br>Muskelkramp<br>Muskelryckning<br>Muskelsvagheter              | Senruptur (se avsnitt 4.4)<br>Artrit<br>Muskelstelhet. ex. acerbation av symtom av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)       | Rabdomyolys                                    |
| <b>Njurar och urinvägar</b>   |                        | Dehydrering   | Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin)<br>Njursvikt (se avsnitt 4.4) |   |  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*</b> |                        | Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet)<br>Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna)<br>Svettning | Ödem   |   |  |

\*Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning,

neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

\*\* 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).

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi och fotosensitivetsreaktioner (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 (se detaljer nedan).

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, p.g.a. risken för förlängning av QT-intervall. Samtidig administration av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin, givet oralt reducerar läkemedlets systemiska upptag med mer än 80 %. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftig exposition av moxifloxacin vid oral överdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, Fluorokinoloner

ATC-kod: J01MA14

#### Verkningsmekanism

*In vitro* är moxifloxacin aktivt mot ett flertal grampositiva och gramnegativa patogener.

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

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

#### Effekt på tarmfloran hos människa

På friska försökspersoner sågs följande förändringar i tarmfloran vid administrering av moxifloxacin: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., och *Klebsiella* spp. minskade, liksom anaeroberna *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. och *Peptostreptococcus* spp. För

*Bacteroides fragilis* förelåg en ökning. Dessa förändringar återgick till det normala inom två veckor.

### Resistensmekanism

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

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

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

### Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC- och diskdiffusions-brytpunkter för moxifloxacin (2012-01-01):

| Organism   | Känslig               | Resistent             |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp.   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 24 mm | > 1 mg/l<br>< 21 mm   |
| <i>S. pneumoniae</i>   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 22 mm | > 0,5 mg/l<br>< 22 mm |
| <i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C, G  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 18 mm | > 1 mg/l<br>< 15 mm   |
| <i>H. influenzae</i>   | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 25 mm | > 0,5 mg/l<br>< 25 mm |
| <i>M. catarrhalis</i>  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 23 mm | > 0,5 mg/l<br>< 23 mm |
| <i>Enterobacteriaceae</i>  | ≤ 0,5 mg/l<br>≥ 20 mm | > 1 mg/l<br>< 17 mm   |
| 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.



|  |
|--|
| <b>Vanligen känsliga arter</b>   |
| <u>Aeroba gram-positiva mikroorganismer</u><br><i>Gardnerella vaginalis</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> * (meticillin-känsliga)<br><i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupp B)<br><i>Streptococcus milleri</i> grupp* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i> )<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *<br><i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupp A)<br><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><br><i>Acinetobacter baumannii</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Haemophilus parainfluenzae</i> *<br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *  |
| <u>Anaeroba mikroorganismer</u><br><i>Fusobacterium</i> spp.<br><i>Prevotella</i> spp.   |
| <u>“Andra” mikroorganismer</u><br><i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> *<br><i>Chlamydia trachomatis</i> *<br><i>Coxiella burnetii</i><br><i>Mycoplasma genitalium</i><br><i>Mycoplasma hominis</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *   |
| <b>Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem</b>  |
| <u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u><br><i>Enterococcus faecalis</i> *<br><i>Enterococcus faecium</i> *<br><i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-resistent) <sup>+</sup>  |
| <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u><br><i>Enterobacter cloacae</i> *<br><i>Escherichia coli</i> *#<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> *#<br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+<br><i>Proteus mirabilis</i> *   |
| <u>Anaeroba mikroorganismer</u><br><i>Bacteroides fragilis</i> *<br><i>Peptostreptococcus</i> spp.*  |
| <b>Naturligt resistenta arter</b>  |
| <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>  |
| *Aktivitet har tillfredsställande visats för känsliga stammar i kliniska studier för de godkända kliniska indikationerna.<br>#ESBL-producerande stammar är vanligen resistenta mot fluorokinoloner.<br>+Resistensfrekvens > 50 % i ett eller flera länder.   |

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption och biotillgänglighet

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

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

### Distribution

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

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

| <b>Vävnad</b>         | <b>Koncentration (p.o.)</b> | <b>Vävnad/plasmakvot (p.o.)</b> |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Plasma                | 3,1 mg/l                    | --                              |
| Saliv                 | 3,6 mg/l                    | 0,75-1,3                        |
| Blåsvätska från hud   | 1,6 <sup>1</sup> mg/l       | 1,7 <sup>1</sup>                |
| Bronkialslemhinna     | 5,4 mg/kg                   | 1,7-2,1                         |
| Alveolarmakrofager    | 56,7 mg/kg                  | 18,6-70,0                       |
| Epitelvätska          | 20,7 mg/l                   | 5-7                             |
| Maxillarsinus         | 7,5 mg/kg                   | 2,0                             |
| Etmoidalsinus         | 8,2 mg/kg                   | 2,1                             |
| Nasalpolyper          | 9,1 mg/kg                   | 2,6                             |
| Interstitial vätska   | 1,0 <sup>2</sup> mg/l       | 0,8-1,4 <sup>2,3</sup>          |
| Kvinnliga genitalier* | 10,2 <sup>4</sup> mg/kg     | 1,72 <sup>4</sup>               |

\* intravenös administrering av 400 mg i singeldos

<sup>1</sup> 10 tim efter administrering

<sup>2</sup> fritt läkemedel

<sup>3</sup> från 3 tim upp till 36 tim efter dosering

<sup>4</sup> vid infusionens slut

### Metabolism

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

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

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

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

### *Äldre och patienter med låg kroppsvikt*

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

### Nedsatt njurfunktion

Moxifloxacin's farmakokinetik förändras inte signifikant av nedsatt njurfunktion (inkl. kreatininclearance  $> 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vid nedsatt njurfunktion, ökar koncentrationen av M2 metaboliten (glukoronid) med en faktor av 2,5 (med kreatininclearance  $< 30$  ml/min/1,73 m<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

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

Moxifloxacin har liksom andra kinoloner visats vara genotoxiskt i *in vitro* test med bakterier eller celler från däggdjur. Då dessa effekter kan förklaras av en interaktion med gyras hos bakterier och - vid höga koncentrationer - en interaktion med topoisomeras II i däggdjursceller, kan det antas att det föreligger en tröskelkoncentration för genotoxicitet. I *in vivo* test har inga fynd noterats som talar för genotoxicitet trots att höga doser moxifloxacin använts. Således föreligger en tillräcklig säkerhetsmarginal för den terapeutiska dosen för människa. Moxifloxacin var ej carcinogent i en initiation-promotion studie hos råttor.

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

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

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

Toxicitetstester på råttor och apa (multipeldos upp till 6 månader) kunde inte påvisa någon risk för okulotoxisk påverkan. 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.

Reproduktionsstudier på råttor, kanin och apa indikerar att moxifloxacin överförs via placenta. Studier på råttor (p.o. och i.v.) och apa (p.o.) kunde ej påvisa någon teratogenicitet eller nedsatt fertilitet efter administrering av moxifloxacin. En något ökad frekvens av ryggrads- och revbensmissbildningar iaktogs på kaninfoster, men då vid en dos (20 mg/kg i.v.) som är associerad med allvarlig maternell toxicitet. En ökad abortincidens förelåg hos apa och kanin vid plasmakoncentrationer motsvarande terapeutisk nivå hos människa.

Hos råtta observerades minskad fostervikt, en ökning av missfall, en viss förlängning av graviditeten och en ökad spontanaktivitet hos vissa av avkomman vid doser som var 63 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på mg/kg med plasmakoncentrationer i nivå med terapeutisk dos hos människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat.

#### Tabletthölje

Hypromellos

Makrogol 4000

Järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Polypropylen/aluminium och polyvinylklorid / polyvinylidenklorid/aluminium blister

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

#### Aluminium/aluminium blister

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartonger innehållande färglösa, genomskinliga eller vita ogenomskinliga polypropylen/aluminium blister eller färglösa genomskinliga polyvinylklorid / polyvinylidenklorid/aluminium blister:

Förpackningar: 5, 7 och 10 filmdragerade tabletter

Sjukhusförpackningar: 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10) filmdragerade tabletter eller i multipack för sjukhus som innehåller 80 (5x16) eller 100 (10x10) filmdragerade tabletter.

Kartonger innehållande aluminium/aluminium blister finns i förpackningar med en filmdragerad tablett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG, 51368 Leverkusen, Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

14567

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

29.11.1999/12.02.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

31.5.2021