1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moxifloxacin Krka 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää moksifloksasiinihydrokloridia, joka vastaa 400 mg:aa moksifloksasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat tummanpinkkejä, kaksoiskuperia, kapselin muotoisia tabletteja, joiden mitat ovat: pituus 15,9 mm – 16,6 mm ja paksuus 5,8 mm – 7,0 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Moxifloxacin Krka 400 mg kalvopäällysteiset 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).
Moxifloxacin Krka -valmistetta tulisi käyttää seuraavien käyttöaiheiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti näiden infektioiden hoitoon suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista:

– Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti

– Keuhkoahtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien

Moxifloxacin Krka -valmistetta tulisi käyttää seuraavien käyttöaiheiden hoitoon vain, kun hoito yleisesti näiden infektioiden aloitushoitoon suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista tai kun ne eivät ole tehonneet:

– Sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume, lukuun ottamatta vaikea-asteisia tapauksia

– Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus (eli ylempien synnytyselinten tulehdus, mukaan lukien munanjohtimen tulehdus ja kohdun limakalvon tulehdus), johon ei liity tubo-ovariaalista tai sisäsynnyttimien paisetta.

Ellei moksifloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeae* -infektiota voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 5.1), Moxifloxacin Krka 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella monoterapiaksi lievään tai kohtalaiseen sisäsynnytintulehdukseen, vaan Moxifloxacin Krka tulisi antaa yhdistelmähoitona toisen sopivan bakteerilääkkeen (esim. kefalosporiinin) kanssa, koska *Neisseria gonorrhoeaen* resistenssi moksifloksasiinille lisääntyy.

Moxifloxacin Krka 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan myös käyttää saattamaan loppuun hoitokuuri potilailla, jotka ovat hyötyneet suonensisäisesti aloitetusta moksifloksasiinihoidosta seuraavissa tapauksissa:

– Sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa

– Vaikeissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa.

Moxifloxacin Krka 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää hoidon aloitukseen iho- ja pehmytkudosinfektioissa tai vaikeassa sairaalan ulkopuolella saadussa keuhkokuumeessa.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Munuaisten/maksan vajaatoiminta
Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille eikä pysyvästi dialyysihoitoa tarvitseville potilaille, kuten potilaille, jotka saavat hemodialyysi- tai jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

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

Iäkkäät potilaat ja muut erityisryhmät
Annosta ei tarvitse sovittaa vanhuksille eikä pienipainoisille potilaille.

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

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

Hoidon kesto
Moxifloxacin Krka 400 mg kalvopäällysteisten tablettien hoitoaikojen tulisi olla seuraavat:

– Keuhkoahtaumataudin akuutti paheneminen, keuhkoputkitulehdus mukaan lukien	5–10 vuorokautta
– Sairaalan ulkopuolella saatu keuhkokuume	10 vuorokautta
– Akuutti bakteerien aiheuttama sinuiitti	7 vuorokautta
– Lievä tai kohtalainen sisäsynnytintulehdus	14 vuorokautta

Moxifloxacin Krka 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidon kesto oli enintään 14 vuorokautta.

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

– Yliherkkyys moksifloksasiinille, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

– Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

– Alle 18-vuotiaat.

– Käyttö potilaille, joilla on aiemmin ollut kinolonihoitoon liittyvä jännesairaus/jännevaiva.

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

– Synnynnäinen tai varmennettu hankinnainen QT-ajan pidentyminen

– Elektrolyyttitasapainon häiriöitä, erityisesti hoitamaton hypokalemia

– Kliinisesti merkittävä bradykardia

– Kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio

– Aiemmin esiintyneitä oireisia sydämen rytmihäiriöitä.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Moksifloksasiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on parhaillaan jokin rytmihäiriöitä aiheuttava sairaus (erityisesti naiset ja iäkkäät potilaat), kuten akuutti sydänlihasiskemia 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 rekisteröitävä EKG.

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

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

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

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

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

Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset
Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä. Moksifloksasiini-lääkeaineen ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

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

Psyykkiset häiriöt
Jopa jo ensimmäisen kinoloniannoksen, myös moksifloksasiiniannoksen, jälkeen saattaa ilmetä psyykkisiä häiriöitä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa masennus tai psykoottiset reaktiot ovat johtaneet

itsemurha-ajatuksiin ja itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurhayrityksiin (ks. kohta 4.8). Jos tällaista ilmenee, on moksifloksasiinihoito lopetettava ja asianmukaiset toimenpiteet käynnistettävä. Varovaisuutta on noudatettava, jos moksifloksasiinia annetaan psykoottisille potilaille tai potilaille, joilla on aiemmin ollut psyykkinen sairaus.

Antibioottihoitoon liittyvä ripuli, koliitti mukaan lukien
Laajakirjoisten antibioottien, myös moksifloksasiinin, käytön yhteydessä on raportoitu antibioottihoitoon liittyvää ripulia ja koliittia (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvä ripuli). Vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Siksi on tärkeää ottaa tällaisen diagnoosin mahdollisuus huomioon potilailla, joille ilmaantuu voimakas ripuli moksifloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Mikäli antibioottihoitoon liittyvää ripulia tai koliittia epäillään tai sellainen todetaan, on bakteerilääkehoito, mukaan lukien moksifloksasiinihoito, lopetettava ja aloitettava välittömästi asianmukaiset hoitotoimenpiteet. Lisäksi on ryhdyttävä asianmukaisiin infektiontorjuntatoimenpiteisiin tartuntariskin vähentämiseksi. Suolen peristaltiikkaa estävät lääkkeet ovat vasta-aiheisia potilaille, joille ilmaantuu voimakas ripuli.

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

Jännetulehdus ja jännerepeämä
Jännetulehdusta 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, elinsiirteen saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä. Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa moksifloksasiini-hoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisienssi
Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä sydänläppäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänläppäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aortan aneurysman tai dissekaation että sydänläppävuotoa/läppäinsuffisienssia (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 Takayasun arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskleroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänläppävuodon/läppäinsuffisienssia (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemisillä kortikosteroideilla.
Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.
Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee akuuttia hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

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

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

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

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

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

Potilaat, joilla on sisäsynnytintulehdus
Potilaille, joilla on komplisoitunut sisäsynnytintulehdus (johon liittyy esim. tubo-ovariaalinen tai sisäsynnyttimien paise) ja joille laskimoon annettavaa hoitoa pidetään tarpeellisena, ei suositella hoitoa Moxifloxacin Krka 400 mg kalvopäällysteisillä tableteilla.

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

Potilaat, joilla on vaikea iho- tai pehmytkudosinfektio
Laskimoon annetun moksifloksasiinin kliinistä tehoa ei ole osoitettu vaikeiden palovammainfektioiden, faskiitin tai osteomyeliitin komplisoimien diabeettisten jalkainfektioiden hoidossa.

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

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

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In vitro -tutkimukset ihmisen sytokromi P450 -entsyymeillä tukivat näitä havaintoja. Näiden tulosten

perusteella sytokromi P450 -entsyymien kautta välittyvät metaboliset yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

Yhteisvaikutukset ruuan kanssa
Moksifloksasiinilla ei ole kliinisesti olennaisia yhteisvaikutuksia ruuan tai maitotuotteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti:
- Hyvin yleiset (≥ 1/10)
- Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)
- Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleiset	**Melko harvinaiset**	**Harvinaiset**	**Hyvin harvinaiset**	**Tuntematon**
Infektiot	Resistenttien bakteerien tai sienten aiheuttamat superinfektiot,				

	mm. sammas ja emättimen hiivatulehdus				
Veri ja imukudos		Anemia Leukopenia(t) Neutropenia Trombosytopenia Trombosytemia Veren eosinofilia Protrombiiniajan pitenemä/INR-arvon suureneminen		Suurentunut protrombiinipitoisuus/INR-arvon pieneneminen Agranulosytoosi Pansytopenia	
Immuunijärjestelmä		Allerginen reaktio (ks. kohta 4.4)	Anafylaksia, mukaan lukien erittäin harvoin henkeä uhkaava sokki (ks. kohta 4.4) Allerginen turvotus / angioedeema (mukaan lukien kurkunpään turvotus, mahdollisesti henkeä uhkaava, ks. kohta 4.4)		
Umpieritys				Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperlipidemia	Hyperglykemia Hyperurikemia	Hypoglykemia Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)	
Psyykkiset häiriöt*		Ahdistuneisuusreaktiot Psykomotorinen yliaktiivisuus / agitaatio	Epävakaa tunne-elämä Masennus (joka erittäin harvoin johtaa mahdollisesti itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin, ks. kohta 4.4)	Depersonalisaatio Psykoottiset reaktiot (jotka mahdollisesti johtavat itsetuhoiseen käyttäytymiseen, kuten itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin, ks. kohta 4.4)	

			Hallusinaatiot Delirium		
Hermosto*	Päänsärky Huimaus	Parestesia ja dysestesia Makuhäiriöt (mukaan lukien erittäin harvoin ageusia) Sekavuus ja desorientaatio Unihäiriöt (yleensä unettomuus) Vapina Kiertohuimaus Uneliaisuus	Hypestesia Hajuaistimuksen häiriöt (mukaan lukien anosmia) Epänormaalit unet Heikentynyt koordinaatiokyky (mukaan lukien erityisesti pyörrytyksestä ja huimauksesta johtuvat kävelyn häiriöt) Kouristukset, mukaan lukien grand mal – kohtaukset (ks. kohta 4.4) Keskittymiskyvyn häiriö Puheen häiriöt Amnesia Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia	Lisääntynyt tuntoherkkyys	
Silmät*		Näköhäiriöt, mukaan lukien diplopia ja hämärtynyt näkö (erityisesti osana keskushermostoreaktioita, ks. kohta 4.4)	Valonarkuus	Ohimenevä näön menetys (erityisesti osana keskushermostoreaktioita, ks. kohdat 4.4 ja 4.7) Uveiitti ja molemminpuolinen akuutti iiriksen transilluminaatio (ks. kohta 4.4)	
Kuulo ja tasapainoelin*			Tinnitus Kuulon heikentyminen, mukaan lukien kuurous (yleensä korjaantuva)		
Sydän**	QT-ajan	QT-ajan	Kammio-	Määrittämättö-	

	pidentyminen potilailla, joilla on hypokalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	pidentyminen (ks. kohta 4.4) Sydämentykytys Takykardia Eteisvärinä Rasitusrintakipu	takyarytmiat Synkopee (ts. akuutti ja lyhytkestoinen tajunnanmenetys)	mät rytmihäiriöt Kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4) Sydänpysähdys (ks. kohta 4.4)	
Verisuonisto**		Vasodilataatio	Hypertensio Hypotensio	Verisuonitulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu Ripuli	Heikentynyt ruokahalu ja syöminen Ummetus Ruoansulatushäiriöt Ilmavaivat Gastriitti Amylaasiarvon suureneminen	Nielemisvaikeus Suutulehdus Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti, erittäin harvoin liittynyt henkeä uhkaaviin komplikaatioihin, ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvojen suureneminen	Maksan toimintahäiriö (mukaan lukien LDH-arvon suureneminen) Bilirubiiniarvon suureneminen Gammaglutamyylitransferaasiarvon suureneminen Veren alkalisen fosfataasin arvon suureneminen	Keltaisuus Hepatiitti (lähinnä kolestaattinen)	Vaikeaoireinen maksatulehdus, joka mahdollisesti johtaa hengenvaaralliseen maksan vajaatoimintaan (mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset, ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Ihon kuivuminen		Rakkulainen ihoreaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä

				(mahdollisesti hengenvaarallinen, ks. kohta 4.4)	(DRESS) (ks. kohta 4.4), toistopunoittuma, Valoyliherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Nivelsärky Lihassärky	Jännetulehdus (ks. kohta 4.4) Lihaskouristus Lihasnykäykset Lihasheikkous	Jännerepeämä (ks. kohta 4.4) Niveltulehdus Lihasjäykkyys Myasthenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Dehydraatio	Munuaisten toimintahäiriö (mukaan lukien jäännöstyppiaineiden ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen) Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*		Sairaudentunne (pääasiallisesti voimattomuus tai väsymys) Kiputilat (mukaan lukien selän, rinnan, lantion ja raajojen kipu) 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 vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).
** Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (ks. kohta 4.4).

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

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

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset bakteerilääkkeet, kinoliinijohdokset, ATC-koodi: J01MA14

Vaikutusmekanismi
Moksifloksasiini tehoaa *in vitro* moniin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin patogeeneihin.

Moksifloksasiinin bakterisidinen vaikutus perustuu sen kykyyn estää kumpaakin bakteerien kahdesta eri topoisomeraasi-II:sta (DNA-gyraasientsyymiä ja topoisomeraasi IV:ää), joita bakteerit tarvitsevat DNA:n replikaatioon, transkriptioon ja korjautumiseen. C8-metoksiryhmän vaikutuksesta lääkkeen teho näyttää lisääntyvän ja grampositiivisten bakteerien resistenttien mutaatioiden valikoituminen vähenevän verrattuna C8-H-ryhmään. C-7-kohdassa sijaitseva suuri bisykloamiinisubstituentti estää lääkkeen aktiivisen ulosvirtausmekanismin (efflux) toimintaa, joka liittyy bakteerin norA- tai pmrA-geeneihin, jotka ilmentyvät tietyissä grampositiivisissa bakteereissa.

Farmakodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että moksifloksasiinin bakterisidinen teho riippuu sen pitoisuudesta. Pienimmät bakterisidiset pitoisuudet (MBC) ovat yleensä samaa suuruusluokkaa kuin pienimmät bakteerien kasvua estävät pitoisuudet (MIC).

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

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

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

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

Raja-arvot

EUCAST-komitean kliiniset MIC-raja-arvot ja kiekkomenetelmällä määritetyt raja-arvot moksifloksasiinille (01.01.2014):

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

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

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus** (metisilliinille herkkä) *Streptococcus agalactiae* (ryhmä B) *Streptococcus milleri* -ryhmä* (*S. anginosus, S. constellatus* ja *S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (ryhmä A) *Streptococcus viridans* -ryhmä (*S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus*)
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae** *Haemophilus parainfluenzae** *Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Anaerobiset mikro-organismit *Fusobacterium* spp. *Prevotella* spp.
”Muut” mikro-organismit *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Chlamydia trachomatis** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma genitalium* *Mycoplasma hominis* *Mycoplasma pneumoniae**
Lajit, joille hankittu resistenssi saattaa olla ongelma
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus* (metisilliinille resistentti)[+]
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli**[#] *Klebsiella pneumoniae**[#] *Klebsiella oxytoca* *Neisseria gonorrhoeae**[+] *Proteus mirabilis**
Anaerobiset mikro-organismit *Bacteroides fragilis** *Peptostreptococcus* spp.*
Luonnostaan resistentit organismit
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit *Pseudomonas aeruginosa*
*Kliininen teho on riittävästi osoitettu hyväksytyissä kliinisissä käyttöaiheissa herkkien kantojen kliinisissä tutkimuksissa. [#]ESBL-kannat ovat yleisesti resistenttejä fluorokinoloneille [+]Resistenttien kantojen esiintyvyys > 50 % vähintään yhdessä maassa.

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

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

Kudos	Pitoisuus	Pitoisuuksien suhde kudoksen ja plasman välillä
Plasma	3,1 mg/l	-
Sylki	3,6 mg/l	0,75–1,3
Rakkulaneste	1,6[1] mg/l	1,7[1]
Keuhkoputken limakalvo	5,4 mg/kg	1,7–2,1
Keuhkorakkuloiden makrofagit	56,7 mg/kg	18,6–70,0
Epiteliaalineste	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
Interstitiaalineste	1,0[2] mg/l	0,8–1,4[2,3]
Synnytinelimet*	10,2[4] mg/kg	1,72[4]

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

Biotransformaatio
Moksifloksasiini käy läpi vaiheen II biotransformaation ja erittyy sekä muuttumattomana yhdisteenä että sulfaattiyhdisteenä (M1) ja glukuronidina (M2) virtsaan ja sappeen/ulosteisiin. M1 ja M2 ovat ihmisellä ainoat oleelliset metaboliitit ja ne ovat mikrobiologisesti inaktiivisia.

Vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu metabolisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden vaiheen I biotransformaation (sytokromi P450 -entsyymien) läpikäyvien lääkeaineiden kanssa eikä tätä liioin havaittu *in vitro* -kokeissa. Moksifloksasiini ei näytä metaboloituvan oksidatiivisesti.

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta
Moksifloksasiinin farmakokineettiset ominaisuudet eivät ole munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuman arvoon > 20 ml/min/1,73 m^2 saakka) merkittävästi erilaiset. Munuaistoiminnan heiketessä M2-metaboliitin (glukuronidin) pitoisuus suurenee enimmillään 2,5-

kertaiseksi (kun kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73 m^2).

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Moksifloksasiini, kuten muutkin kinolonit, oli genotoksinen *in vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin bakteereja tai nisäkässoluja. Koska nämä vaikutukset voidaan selittää yhteisvaikutuksilla bakteerien gyraasientsyymin kanssa ja suurien pitoisuuksien kyseessä ollessa yhteisvaikutuksilla nisäkässolujen topoisomeraasi II:n kanssa, voidaan genotoksisuudella olettaa olevan kynnyspitoisuus. *In vivo* -tutkimuksissa ei ollut viitteitä genotoksisuudesta, vaikka käytettiin hyvin suuria moksifloksasiiniannoksia. Voidaan siis todeta, että turvallisuusmarginaali potilaskäytössä olevilla hoitoannoksilla on riittävä. Moksifloksasiini ei ollut karsinogeeninen rotilla tehdyssä initiaatio-promootiotutkimuksessa.

Monet kinolonit ovat fotoreaktiivisia ja voivat aiheuttaa fototoksisia, 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 ≥ 90 mg/kg (pitoisuudet plasmassa olivat tällöin ≥ 16 mg/l) aiheuttivat QT-ajan pidentymistä, mutta eivät rytmihäiriöitä. Vasta käytettäessä hyvin suuria ja toistuvasti annettuja i.v.-annoksia, jotka olivat yli 50 kertaa suurempia kuin ihmisellä käytettävät annokset (> 300 mg/kg), havaittiin korjautuvia, ei-fataaleja kammioperäisiä rytmihäiriöitä; tällöin moksifloksasiinin pitoisuus plasmassa oli ≥ 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 painoon suhteutettuna (mg/kg) neljä kertaa suurempi kuin suositeltu terapeuttinen maksimiannos ihmiselle (400 mg 50 kg:n painoiselle ihmiselle). Tämä annos johti pitoisuuksiin plasmassa, jotka ovat 2–3 kertaa suurempia kuin ne pitoisuudet, jotka saadaan maksimihoitoannoksella.

Rotille ja apinoille tehdyt toksisuustutkimukset (toistuva anto 6 kuukauden ajan) eivät viitanneet silmätoksisuuteen. Koirille suuret oraaliset annokset (≥ 60 mg/kg; pitoisuudet plasmassa tällöin ≥ 20 mg/l) aiheuttivat muutoksia elektroretinogrammissa ja yksittäistapauksissa retinan atrofiaa.

Rotille, kaniineille ja apinoille tehtyjen lisääntymistutkimusten perusteella moksifloksasiini kulkeutuu istukan läpi. Rotilla (p.o. ja i.v.) ja apinoilla (p.o.) tehdyt tutkimukset eivät viitanneet teratogeenisuuteen tai hedelmällisyyden heikkenemiseen moksifloksasiinin antamisen jälkeen. Vain i.v.-annoksella 20 mg/kg havaittiin vähäistä nikamien ja kylkiluiden epämuodostumien esiintyvyyden suurenemista kaniinien sikiöissä, mutta annos oli huomattavan maternotoksinen. Annokset, jotka

ihmisellä saavat aikaan terapeuttisen moksifloksasiinipitoisuuden plasmassa, aiheuttivat apinoille ja kaniineille keskenmenojen määrän lisääntymistä. Rotilla todettiin sikiöiden painon laskua, keskenmenojen lisääntymistä, tiineysajan vähäistä pidentymistä ja joidenkin uros- ja naaraspuolisten poikasten spontaanin aktiivisuuden lisääntymistä annoksilla, jotka olivat 63-kertaiset suositeltuihin maksimihoitoannoksiin nähden painoon suhteutettuna (mg/kg) ja pitoisuudet plasmassa olivat ihmisten hoitoannoksen mukaiset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Hypromelloosi 6 mPa·s
Makrogoli 4000
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC-Al-folioläpipainopakkaukset): 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31746

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.05.2014
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 11.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Moxifloxacin Krka 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller moxifloxacinhydroklorid motsvarande 400 mg moxifloxacin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

De filmdragerade tabletterna är mörkrosa, bikonvexa, kapselformade tabletter med dimensionerna: längd 15,9 mm – 16,6 mm och tjocklek 5,8 mm – 7,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

- Samhällsförvärvad pneumoni, med undantag för svåra fall
- Mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet (dvs. infektioner i de övre kvinnliga genitalierna, inklusive salpingit och endometrit), utan relaterad abscess i äggstockar eller bäcken.

Moxifloxacin Krka 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) pga. ökande av moxifloxacinresistens hos *Neisseria gonorrhoeae* (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Moxifloxacin Krka 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:

- Samhällsförvärvad pneumoni

- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Moxifloxacin Krka 400 mg filmdragerade tabletter ska inte användas för initial behandling av någon typ av hud- eller mjukdelsinfektioner eller allvarlig samhällsförvärvad pneumoni.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Nedsatt njur-/leverfunktion
Ingen dosjustering behövs till patienter med milt 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).

Äldre patienter och 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).

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

Behandlingstidens längd
Följande behandlingstider rekommenderas för Moxifloxacin Krka 400 mg filmdragerade tabletter:

- Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit	5-10 dagar
- Samhällsförvärvad pneumoni	10 dagar
- Akut bakteriell sinuit	7 dagar
- Mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet	14 dagar

I kliniska prövningar har man studerat behandling med moxifloxacin 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 (samhällsförvärvad pneumoni) eller 6 dagar (komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner). Den rekommenderade totala behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7-14 dagar för samhällsförvärvad pneumoni och 7-21 dagar för komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

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

4.3 Kontraindikationer

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

- 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 arytmi.

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.

<u>Förlängning av QTc-intervallet och kliniska tillstånd som är potentiellt relaterade till QTc-förlängning</u>
Moxifloxacin har visat sig kunna förlänga QTc-intervallet i elektrokardiogrammet hos vissa patienter. Analys av EKG tagna i det kliniska prövningsprogrammet visade en QTc-förlängning med moxifloxacin på 6±26 msek, 1,4 % ökning jämfört med utgångsvärdet. Eftersom kvinnor tenderar att ha längre QTc-intervall som utgångsvärde än män, kan de vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Äldre patienter kan också vara 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 arytmi (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 chock, redan i samband med första administreringen. Vid dessa fall av 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 utvecklad asteni med gulsot, mörk urin, blödningstendenser eller hepatisk encefalopati.

Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

Allvarliga hudreaktioner
Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN: också känt som Lyells syndrom), Steven Johnsons syndrom (SJS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), 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, akut generaliserad exantematös pustulos eller DRESS under användning av moxifloxacin ska behandling med moxifloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

Patienter predisponerade för kramper
Kinoloner är kända för att kunna utlösa kramper. Moxifloxacin bör användas med försiktighet till patienter med CNS-störningar eller andra riskfaktorer vilka kan predisponera för kramper eller medföra sänkt kramptröskel. Vid krampanfall ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och 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 tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Aortaaneurysm och –dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar
I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och –dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).
Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom, eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller dissektion, eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, 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 plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådas 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.

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

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

Förebyggande av fotosensitivitetsreaktioner
Kinoloner har visat sig kunna orsaka fotosensitivitetsreaktioner hos vissa patienter. För moxifloxacin har dock studier visat på en lägre risk för fotosensitivitet. Patienter bör ändå avrådas från UV-exponering och mycket och/eller starkt solljus under behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.8).

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

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

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

Hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. 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 moxifloxacin med något av följande läkemedel kontraindicerat (se även avsnitt 4.3):

- antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)

- antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- antipsykotika (t.ex. fentiazinderivat, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliskt antidepressiva medel
- vissa antimikrobiella medel (sakvinavir, sparfloxacin, erytromycin IV, pentamidin, antimalariamedel särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andra (cisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som behandlas med läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna (t.ex. loop- eller tiaziddiuretika, 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, didanosintabletter, 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 för glibenklamid 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 ska den orala antikoagulantiadosen justeras på lämpligt sätt.

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-enzymer varför en metabolisk interaktion via cytokrom P-450-enzymer är osannolik.

Interaktion med mat
Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats.

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 viktbärande brosk hos omogna djur och reversibla ledskador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning
Det finns inga data tillgängliga för ammande kvinnor. Prekliniska data visar att små mängder av moxifloxacin utsöndras i mjölk. I avsaknad av humandata och på grund av den experimentella risken för skada på viktbärande 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 pga. CNS-reaktioner (t.ex. yrsel; akut övergående synförlust, se avsnitt 4.8) eller akut och kortvarig medvetandeförlust (synkope, se avsnitt 4.8). Patienter bör därför iakttaga hur de reagerar på moxifloxacin innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

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

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

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.
Frekvenserna definieras enligt följande:
- Mycket vanliga (≥ 1/10)
- Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)
- Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Mycket sällsynta (< 1/10 000)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Mycket sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer	Super-infektion beroende på resistent bakterie eller svamp, t.ex. oral eller vaginal candida-infektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombo-cytopeni		Förhöjd protrombin-nivå/sänkt INR Agranulocytos Pancytopeni	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Trombocytemi Eosinofili Förlängd protrombintid /förhöjt INR			
Immunsystemet		Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4) Allergiskt ödem/ angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4)		
Endokrina systemet				Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		Hyperlipidemi	Hyperglykemi Hyperurikemi	Hypoglykemi Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)	
Psykiska störningar*		Ångest Psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	Emotionell labilitet Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmords-föreställningar/ tankar eller självmords-försök, se avsnitt 4.4) Hallucinationer Delirium	Depersona-lisation Psykotiska reaktioner (kan leda till självskadande beteende, såsom självmords-föreställningar/ tankar eller självmords-försök, se avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Par- och dysestesi Smak-förändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall) Konfusion och desorientering Sömnstörningar (framförallt sömnlöshet)	Hypoestesi Förändrat luktsinne (inkl. anosmi) Onormala drömmar Störd koordinations-förmåga (inkl. gång-svårigheter, speciellt	Hyperestesi	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Darrningar Svindel Somnolens	beroende på yrsel eller svindel) Kramper inkl. grand mal kramper (se avsnitt 4.4) Koncentrations-svårigheter Talrubbningar Amnesi Perifer neuropati och polyneuropati		
Ögon*		Synstörningar inkl. dubbelseende och grumlig syn (speciellt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4)	Fotofobi	Övergående synförlust (särskilt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4 och 4.7) Uveit och bilateral akut iristransillu-mination (se avsnitt 4.4)	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Nedsatt hörsel inkl. dövhet (oftast reversibel)		
Hjärtat**	QT-förlängning hos patienter med hypokalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4)	QT-förlängning (se avsnitt 4.4) Palpitationer Takykardi Förmaks-flimmer Angina pectoris	Ventrikulär takyarytmi Synkope (dvs. akut och kortvarig medvetande-förlust)	Ospecifika arytmier Torsades de Pointes (se avsnitt 4.4) Hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4)	
Blodkärl**		Vasodilatation	Hypertoni Hypotoni	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)			
Magtarm-kanalen	Illamående Kräkningar Gastrointes-tinala smärtor och buksmärtor Diarré	Minskad aptit och minskat födointag Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas	Dysfagi Stomatitis Antibiotika realterad kolit (inkl. pseudomem-branös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4)		
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gamma-glutamyl-transferas Förhöjda alkalinfosfatas-värden i blodet	Ikterus Hepatit (framförallt kolestatisk)	Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall, se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad		Klåda Hudrodnad Urtikaria Torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons-syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande, se avsnitt 4.4)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Läkemedels-reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), Fixt läkemedels-utslag, Fotosensitivitets-reaktioner (se avsnitt 4.4)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Tendinit (se avsnitt 4.4) Muskelkramp Muskel-ryckning Muskelsvaghet	Senruptur (se avsnitt 4.4) Artrit Muskelstelhet Exacerbation av symtom av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin) Njursvikt (se avsnitt 4.4)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid		Sjukdoms-känsla (framför allt asteni eller trötthet)	Ödem		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
administre-ringsstället*		Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning			

* 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. Dessa biverkningar kan därför förväntas förekomma även vid moxifloxacinbehandling.

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

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel för systemiskt bruk, antibakteriella kinolonderivat, 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-metoxy-gruppen bidrar till en ökad aktivitet och sänker andelen resistenta mutanter av grampositiva bakterier jämfört med C8-H-gruppen. Närvaron av den stora bicykloamin-

gruppen i C-7-position skyddar mot aktiv efflux, relaterat till norA- eller pmrA-gener som förekommer i vissa grampositiva bakterier.

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

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

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

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

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

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC- och diskdiffusions-brytpunkter för moxifloxacin (2014-01-01):

Organism	**Känslig**	**Resistent**
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l ≤ 22 mm
Streptococcus Grupp A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	≥ 0,5 mg/l ≤ 25 mm
M. catarrhalis	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Ej artrelaterade brytpunkter*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
*Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en art-specifik brytpunkt och ska inte användas för arter där tolkningskriterier återstår att fastställa.		

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och biotillgänglighet
Efter oral administrering absorberas moxifloxacin snabbt och nästan fullständigt. Den absoluta biotillgängligheten uppgår till 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/l. 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 (Vss) är ca 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-studier har påvisat en koncentrationsoberoende proteinbindning på ca 40-42 %. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

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

Vävnad	**Koncentration**	**Vävnad: plasmakvot**
Plasma	3,1 mg/l	--
Saliv	3,6 mg/l	0,75-1,3
Blåsvätska från hud	1,6[1] mg/l	1,7[1]
Bronkialslemhinna	5,4 mg/kg	1,7-2,1
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[2] mg/l	0,8-1,4[2,3]
Kvinnliga genitalier*	10,2[4] mg/kg	1,72[4]

* intravenös administrering av 400 mg i singeldos
[1] 10 tim efter administrering
[2] fritt läkemedel
[3] från 3 tim upp till 36 tim efter dosering
[4] 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.

I *in vitro*-studier och kliniska fas I-studier observerades inga metaboliska farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel som genomgår Fas I-biotransformation med cytokrom P-450-enzymer. Det finns inte någon indikation på oxidativ metabolism.

Eliminering
Moxifloxacin utsöndras från plasma med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 12 timmar. Genomsnittlig skenbar 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, cirka 2,5 % som M1 och cirka 14 % som M2) och i faeces (cirka 25 % som oförändrat läkemedel, cirka 36 % som M1 och inget som M2) totalt cirka 96 %.

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

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

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

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 erytrocyter och trombocyter) observerades hos råtta och apa. I likhet med andra kinoloner har hepatotoxicitet (förhöjda leverenzymer och vakuolär degeneration) iakttagits hos råtta, 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 råtta.

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_r) i hjärtat och kan således orsaka förlängning av QT-intervallet. I toxikologiska studier genomförda på hundar orsakade orala doser ≥ 90 mg/kg med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 16 mg/l QT-förlängningar, men ej arytmier. Endast vid mycket hög upprepad intravenös dosering av mer än 50-faldig human dos (> 300 mg/kg) med resulterande plasmakoncentrationer ≥ 200 mg/l (mer än 40 gånger terapeutisk nivå), observerades reversibla, icke-fatala ventrikulära arytmier.

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

Toxicitetstester på råtta och apa (multipeldos upp till 6 månader) kunde inte påvisa någon risk för okulotoxisk påverkan. Hos hundar gav höga orala doser (≥ 60 mg/kg) med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 20 mg/l upphov till förändringar i elektroretinogram och i enstaka fall atrofi av retina.

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

Filmdragering
Hypromellos 6 mPa·s
Makrogol 4000
Titandioxid (E171)
Järnoxid röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar (OPA/Al/PVC-Al folie blister): 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 eller 120 filmdragerade tabletter i en kartong.

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

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31746

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.05.2014
Datum för den senaste förnyelsen: 11.04.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.4.2024