

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Avelox, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg moksifloksatsiini (vesinikkloriidina).  
INN. *Moxifloxacinum*

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 68 mg laktoosmonohüdraati (= 66,56 mg laktoosi) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tuhmpunased õhukese polümeerikattega tabletid on piklikud, kumerad, faasitud servadega, mõõtmetega 17 x 7 mm. Tableti ühel küljel on märgistus "M400" ja teisel küljel "BAYER".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Moksifloksatsiini suhtes tundlike bakterite poolt põhjustatud infektsioonide ravi 18-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Moksifloksatsiini võib järgmistel näidustustel kasutada ainult juhul, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad teised antibakteriaalsed ained on sobimatud:

- äge bakteriaalne sinusiit;
- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemine.

Moksifloksatsiini võib järgmistel näidustustel kasutada ainult juhul, kui nende infektsioonide esmaseks raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ained on sobimatud või need ei toimi:

- olmetekkene pneumoonia, välja arvatud rasked juhud;
- kerge kuni keskmise raskusega sisemiste suguelundite põletik (st väikevaagna põletikud, sh salpingiit ja endometriit) ilma tuboovariaalse või vaagna abstsessita.

Moksifloksatsiini kasutamine monoteerapiana kerge kuni keskmise raskusega sisemiste suguelundite põletike raviks ei ole soovitatav. Ravimit tuleks manustada kombinatsioonis teise sobiva antibakteriaalse ravimiga (nt tsefalosporiiniga), kuna *Neisseria gonorrhoeae* resistentsus moksifloksatsiinile on suurenenud. Monoteerapiat võib kasutada juhul, kui on võimalik välistada moksifloksatsiinile resistentne *Neisseria gonorrhoea* (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Moksifloksatsiini tablette võib kasutada ravikuuri lõpuleviimiseks esmase intravenoosse moksifloksatsiinravi ajal paranemise ilminguid näidanud patsientidel järgmistel näidustustel:

- olmetekkene pneumoonia;
- naha ja nahaaluskoe tüsistunud infektsioonid.

Moksifloksatsiini tablette ei tohi kasutada naha ja nahaaluskoe infektsiooni ühegi tüübi või raske olmetekkese pneumoonia esmaseks raviks.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine (täiskasvanud)

Soovitav annus on üks 400 mg tablett üks kord ööpäevas.

### *Neeru-/maksakahjustus*

Kerge kuni raske neerufunktsiooni häirega patsientidel või kroonilistel dialüüsipatsientidel (st hemodialüüs) ja pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi korral ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni häirega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 4.3).

### *Teised patsientide rühmad*

Eakatel ja väikese kehakaaluga patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

### *Lapsed*

Moksifloksatsiin on vastunäidustatud lastele ja noorukitele (alla 18-aastased). Moksifloksatsiini efektiivsus ja ohutus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud (vt lõik 4.3).

### Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga. Tablette võib manustada sõltumata söögikordadest.

### Manustamise kestus

Ravi Avelox 400 mg tablettidega peaks kestma:

- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemise puhul 5...10 päeva;
- olmetekkese pneumoonia puhul 10 päeva;
- ägeda bakteriaalse sinusiidi puhul 7 päeva;
- kerge kuni keskmise raskusega seesmiste suguelundite põletiku puhul 14 päeva.

Kliinilistes uuringutes on Avelox 400 mg tablette kasutatud kuni 14 päeva.

### *Jätkuravi (intravenoossele ravile järgnev suukaudne ravi)*

Kliinilistes jätkuraviga uuringutes lülitus enamik patsiente intravenoosselt ravilt üle suukaudsele ravile 4 päeva (olmetekkene kopsupõletik) või 6 päeva (naha ja nahaaluskoe komplitseeritud infektsioonid) jooksul. Soovitav intravenoosse ja suukaudse ravi kogukestus on olmetekkelise kopsupõletiku puhul 7...14 päeva ja naha ja nahaaluskoe komplitseeritud infektsioonide puhul 7...21 päeva.

Soovitav annust (400 mg üks kord ööpäevas) ja ravi kestust vastaval näidustusel ei tohi ületada.

## 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus moksifloksatsiini, teiste kinoloonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Alla 18-aastased patsiendid.
- Patsiendid, kellel on anamneesis esinenud kõõluste haigust/häiret, mis on seotud kinoloonraviga.

Nii prekliinilistes kui ka kliinilistes uuringutes täheldati pärast moksifloksatsiini kasutamist muutusi EKG's – QT-intervalli pikenemist. Seetõttu on moksifloksatsiin vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- kaasasündinud või omandatud QT-intervalli pikenemine;
- elektrolüütide tasakaaluhäired, eriti hüpokaleemia;
- kliiniliselt oluline bradükardia;

- kliiniliselt oluline südamepuudulikkus, millega kaasneb vasaku vatsakese väljutusmahu vähenemine;
- sümptomaatilised arütmiaid anamneesis.

Moksifloksatsiini ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli (vt ka lõik 4.5).

Piiratud kliiniliste andmete tõttu on moksifloksatsiin vastunäidustatud ka alanenud maksafunktsiooniga patsientidel (Child Pugh' klass C) ja transaminaaside aktiivsuse tõusuga enam kui 5 korda normi ülemisest piirist.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Moksifloksatsiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on varem esinenud kinolooni ja fluorokinolooni sisaldavate ravimite kasutamisel tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel tohib alustada ravi moksifloksatsiiniga ainult alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel ning pärast hoolikat kasu/riski hindamist (vt ka lõik 4.3).

Moksifloksatsiin-ravist saadavat kasu peab vaagima hoiatuste ja ettevaatusabinõude lõigus toodud informatsiooniga, seda eriti madala raskusega infektsioonide puhul.

##### QT-intervalli pikenedamine ja võimalikud QT-intervalli pikenedamisega seotud kliinilised seisundid

Moksifloksatsiin pikendab mõnedel patsientidel EKG-s QT-intervalli. Kliinilistest uuringutest saadud EKG analüüside tulemustel oli moksifloksatsiinist põhjustatud QT-intervalli pikenedamine  $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$ , 1,4% võrreldes algväärtusega. Kuna naistel on võrreldes meestega pikem QTc-intervalli baastase, võivad nad olla QTc-intervalli pikendavate ravimite suhtes tundlikumad. QT-intervallile mõjuvate ravimite suhtes võivad tundlikumad olla ka eakad patsiendid.

Moksifloksatsiini saavatel patsientidel tuleb kaaliumitaset langetavaid ravimeid kasutada ettevaatusega (vt ka lõigud 4.3 ja 4.5).

Proarütmilise seisundiga (nt äge müokardi isheemia või QT-intervalli pikenedamine) patsientidele (eriti naised ja eakad patsiendid) tuleb moksifloksatsiini manustada ettevaatusega, sest see võib tõsta ventrikulaarse arütmia (k.a *torsade de pointes*) ja südameseiskuse riski (vt ka lõik 4.3). QT-intervalli pikenedamise ulatus võib ravimi kontsentratsiooni tõustes suurened. Seetõttu ei tohi soovitatud annust ületada.

Kui ravi ajal moksifloksatsiiniga tekivad arütmia sümptomid, tuleb ravi katkestada ja teha EKG.

##### Ülitundlikkus/allergilised reaktsioonid

Pärast fluorokinoloonide, sh moksifloksatsiini esmakordset kasutamist on täheldatud ülitundlikkust ja allergilisi reaktsioone. Anafülaktilised reaktsioonid võivad süveneda eluohtlikuks šokiks isegi pärast esmast manustamist. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide kliiniliste nähtude ilmnemisel tuleb moksifloksatsiini manustamine katkestada ja alustada vajaliku raviga (nt šoki raviga).

##### Rasked maksahäired

Moksifloksatsiiniga seoses on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest (sh surmajuhud), mis võivad kujuneda eluohtlikeks maksapuudulikkuse seisunditeks (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb öelda, et nad võtaksid enne ravi jätkamist arstiga ühendust, juhul kui tekivad fulminantse hepatiidi nähud ja sümptomid, nt kiiresti süvenev jõuetus koos kaasuva nahakollasusega, tume uriin, kalduvus veritsustele või hepaatilise entsefalopaatia.

Kui on kahtlus maksafunktsiooni langusele, tuleb teha maksafunktsiooni testid/uuringud.

##### Tõsised bulloossed nahareaktsioonid

Moksifloksatsiiniga on seostatud bulloossete nahareaktsioonide, nt Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtumeid (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb öelda, et naha ja/või limaskestast reaktsioonide korral peaksid nad kohe oma arsti informeerima.

##### Krampide eelsoodumusega patsiendid

Kinoloonid võivad tekitada krampe. Ettevaatusega peaks kasutama KNS häiretega või teiste riskifaktorite esinemisel patsientidel, kellel on eelsoodumus krampide tekkeks või krambiläve

alanemiseks. Krampide korral tuleks moksifloksatsiiniga ravi katkestada ja rakendada sobivaid meetmeid.

#### Pikaajalised, puuet põhjustavad ja potentsiaalselt pöördumatud tõsised kõrvaltoimed

Kinolooni ja fluorokinolooni saavatel patsientidel (nende east ja olemasolevatest riskiteguritest olenemata) on väga harva teatatud pikaajalistest (kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme (lihased, luustik, närvisüsteem, psüühika ja meeleeelundid). Mis tahes tõsise kõrvaltoime esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb moksifloksatsiini manustamine kohe lõpetada, patsiendile tuleb soovitada konsulteerida ravimi määranud arstiga nõu saamiseks.

#### Perifeerne neuropaatia

Kinoloone ja fluorokinoloone saanud patsientidel on teatatud sensoorse või sensomotoorse polüneuropaatia juhtudest, mis avaldusid paresteesia, hüpesteesia, düsesteesia või nõrkusena. Vältimaks pöördumatute seisundite teket, tuleb patsiente, kes saavad ravi moksifloksatsiiniga juhendada, et kui neil tekivad neuropaatia sümptomid nt valu, põletustunne, surin, tuimus või nõrkus, siis nad teavitaksid sellest oma arsti enne ravi jätkamist (vt lõik 4.8).

#### Psühhiaatrilised reaktsioonid

Psühhiaatrilised reaktsioonid võivad esineda juba kinoloone, sealhulgas moksifloksatsiini esimesel manustamisel. Väga harvadel juhtudel on depressioon ja psühhootilised reaktsioonid arenenud enesetapumõtete ja enesevigastuslikuks käitumiseks, nagu enesetapukatse (vt lõik 4.8). Juhul, kui patsiendil ilmnevad sellised reaktsioonid, tuleks ravi moksifloksatsiiniga katkestada ja rakendada sobivaid meetmeid. Ettevaatlik tuleb olla moksifloksatsiini määramisel psühhootilistele või psühhiaatrilistele häirete anamneesiga patsientidele.

#### Antibiootikumidega seotud diarröa, sealhulgas koliit

Laias toimespektriga antibiootikumide, sh ka moksifloksatsiini kasutamisel on teatatud antibiootikumiga seotud diarröa (*antibiotic-associated diarrhoea*, AAD) ja antibiootikumiga seotud koliidi (*antibiotic-associated colitis*, AAC), sh pseudomembranoosse koliidi ja *Clostridium difficile*-ga seotud diarröa tekkimisest ning see võib raskusastmelt varieeruda kergest kõhulahtisusest kuni fataalse koliidini. Seetõttu on oluline arvestada seda diagnoosi patsientidel, kellel moksifloksatsiin-ravi käigus või peale seda tekib raske diarröa. Kui kahtlustatakse AAD-d või AAC-d või see on kindel, tuleb hetkel kasutatav antibakteriaalne ravi, sh ka moksifloksatsiin-ravi lõpetada ning koheselt rakendada sobivaid ravimeetmeid. Lisaks tuleb rakendada piisavaid infektsioonikontrolli meetmeid, takistamaks infektsiooni levikut. Peristaltikat inhibeerivad ravimid on raske diarröa tekkimise korral vastunäidustatud.

#### Myasthenia gravis'ega patsiendid

Moksifloksatsiini tuleb ettevaatusega kasutada *myasthenia gravis*'ega patsientidel, kuna selle sümptomid võivad ägeneda.

#### Kõõlusepõletik ja kõõluserebend

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend (peamiselt Achilleuse kõõlus, kuid mitte ainult), mõnikord kahepoolne, võib tekkida juba 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist kinoloone ja fluorokinoloonega, kuid teatatud on ka kuni mitu kuud pärast ravi lõpetamist esinenud juhtudest (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Kõõlusepõletiku ja –rebendi tekkerisk on suurem eakatel, neerukahjustusega patsientidel, siirdatud elundiga patsientidel ja samaaegselt kortikosteroidravi saavatel patsientidel. Seetõttu tuleb vältida kortikosteroidide samaaegset kasutamist.

Kõõlusepõletiku esimeste nähtude (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi moksifloksatsiiniga lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravimeetodit. Kahjustatud jäset (jäsemeid) tuleb nõuetekohaselt ravida (nt hoida liikumatuna). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroidide kasutada.

#### Aordianeürüsm ja -disseksioon

Epidemioloogiliste uuringute tulemuste põhjal on tuvastatud aordianeürüsmi ja -disseksiooni riski suurenemine pärast fluorokinoloone kasutamist, eriti eakatel patsientidel.

Seepärast tohib patsientidel, kellel on aneurüsm perekonnaanamneesis või kellel on diagnoositud juba olemasolev aordianeurüsm ja/või -dissektatsioon või esinevad muud riskitegurid või –seisundid (nt Marfani sündroom, Ehlersi-Danlosi sündroom, Takayasu arteriit, hüdrakuline arteriit, Becheti tõbi, hüpertensioon, teadaolev ateroskleroos), fluorokinoloone kasutada ainult pärast hoolikat kasu-riski suhte hindamist ning muude ravivõimaluste kaalumist.

Patsiente peab juhendama äkki tekkinud kõhu-, rindkere- või seljavalu korral kohe erakorralise meditsiini osakonna arsti poole pöörduma.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Eakad neerufunktsiooni langusega patsiendid peavad moksifloksatsiini kasutama ettevaatusega juhul, kui nad ei joo piisavalt vedelikku, sest dehüdratsioon suurendab neerupuudulikkuse tekke riski.

#### Nägemishäired

Nägemiskahjustuste korral või kui on tunda toimet silmadele, peaks otsekohe konsulteerima silmaarstiga (vt lõigud 4.7 ja 4.8).

#### Düsglükeemia

Sarnaselt teistele fluorokinolonidele, on ka moksifloksatsiini kasutamisel teatatud vere glükoosisisalduse kõrvalekalletest, sh nii hüpoglükeemiast kui ka hüperglükeemiast (vt lõik 4.8). Moksifloksatsiin-ravi ajal esines düsglükeemiat enamasti eakatel suhkurtõvega patsientidel, kes said samaaegset ravi suukaudse hüpoglükeemilise ainega (nt sulfonüüluurea preparaat) või insuliiniga. Teatatud on hüpoglükeemilise kooma juhtudest. Diabeediga patsientidel on soovitatav jälgida hoolikalt vere glükoosisisaldust.

#### Valgustundlikkusreaktsioonide ennetamine

Kinolonid on põhjustanud patsientidel valgustundlikkusreaktsioone. Uuringud on siiski näidanud, et moksifloksatsiiniga on valgustundlikkuse tekke oht madalam. Sellest hoolimata tuleks patsientidele moksifloksatsiinravi ajal soovitada vältida UV-kiirgust, pikaajalist ja/või tugevat päikesevalgust.

#### Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudusega patsiendid

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puuduse või vastava perekondliku anamneesiga patsientidel on kalduvus hemolüütiliste reaktsioonide tekkeks ravi ajal kinolonidega. Seetõttu peab moksifloksatsiini neil patsientidel kasutama ettevaatusega.

#### Seesmistest suguelundite põletikuga patsiendid

Ravi Avelox 400 mg tablettidega ei soovitata patsientidele, kellel esineb komplikatsioonidega seesmistest suguelundite põletik (nt koos tuboovariaalse või vaagna abstsessiga), ja kelle puhul peetakse vajalikuks intravenooset ravi.

Seesmistest suguelundite põletikku võib põhjustada fluorokinolonile resistentne *Neisseria gonorrhoeae*. Seetõttu tuleb vastavatel juhtudel empiirilisel valitud moksifloksatsiini manustada koos teise sobiva antibiootikumiga (nt tsefalosporiiniga); seda juhul, kui haigustekitajana ei ole võimalik välistada moksifloksatsiinile resistentset *Neisseria gonorrhoeae*'d. Juhul kui pärast 3-päevast ravi kliinilist paranemist ei ilmne, tuleb raviskeem uuesti läbi arutada.

#### Naha ja nahaaluskoe komplitseeritud infektsioonidega patsiendid

Intravenoosselt manustatud moksifloksatsiini kliinilist efektiivsust ei ole uuritud raskete põletusinfektsioonide, fastsiidi ja osteomüeliidiga kulgeva diabeetilise jalainfektsiooni korral.

#### Moksifloksatsiini toime bioloogilistele testidele

Moksifloksatsiini saavate patsientide analüüsides võib moksifloksatsiin-ravi segada *Mycobacterium* spp kultuuri analüüsi, kuna põhjustab vale-negatiivseid tulemusi mükobakterite kasvu pärssimise tõttu.

#### MRSA infektsiooniga patsiendid

Moksifloksatsiini ei soovitata kasutada metitsilliin resistentsete *Staphylococcus aureus*' e (MRSA) infektsioonide raviks. Juhul kui kahtlustatakse või on kinnitatud MRSA infektsioon, tuleb alustada sobivat antibakteriaalset ravi (vt lõik 5.1).

## Lapsed

Moksifloksatsiini kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), kuna noorloomadel on esinenud kõhrekahjustusi (vt lõik 5.3).

## Teave abiainete kohta

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Koostoimed ravimitega

Täiendavat toimet QT-intervalli pikenemisele moksifloksatsiini ja teiste QTc-intervalli pikendada võivate ravimite koosmanustamisel ei saa välistada. See võib suurendada ventrikulaarse arütmia k.a *torsade de pointes*'i tekkeriski. Seetõttu on vastunäidustatud moksifloksatsiini koosmanustamine järgmiste ravimitega (vt ka lõik 4.3):

- IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- antipsühhootilised ained (nt fenotiasiinid, pimosiid, sertindool, haloperidool, sultopriid);
- tritsüklilised antidepressandid;
- mõned antimikroobsed ained (sakvinaaviir, sparfloksatsiin, erütromütsiin *i.v.*, pentamidiin, malaariavastased ained, eriti halofantriin);
- teatud antihistamiinsed ained (terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- teised (tsisapriid, vinkamiin *i.v.*, bepridiil, difemaniil).

Moksifloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes võtavad samaaegselt vere kaaliumisisaldust langetada võivaid ravimeid (nt lingu- ja tiasiid-diureetikumid, lahtistid ja klistiirid (suurtes annustes), kortikosteroidid, amfoteritsiin B), või ravimeid, mida seostatakse kliiniliselt olulise bradükardia tekkimisega.

Kahevalentseid ja kolmevalentseid katioone sisaldavate ravimite (nt antatsiidid, mis sisaldavad magneesiumi või alumiiniumi, didanosiiini tablettid, sukralfaaf või ravimid, mis sisaldavad rauda või tsinki) ja moksifloksatsiini manustamisevaheline intervall peaks olema ligikaudu 6 tundi.

Samaaegne aktiivsõe ja 400 mg moksifloksatsiini suukaudne manustamine takistas ravimi imendumist ja vähendas selle süsteemset biosaadavust rohkem kui 80%. Seetõttu ei ole nende ravimite üheaegne manustamine soovitatav (välja arvatud üleannustamise korral, vt lõik 4.9).

Pärast korduvat manustamist tervetele vabatahtlikele tõstis moksifloksatsiin digoksiini  $C_{max}$ -i ligikaudu 30% võrra, mõjutamata AUC-d või minimaalset kontsentratsiooni. Digoksiini kasutamisel ei ole erilised ettevaatusabinõud nõutavad.

Vabatahtlikel diabeetikutel läbi viidud uuringutes vähenes moksifloksatsiini samaaegsel suukaudsel manustamisel glibenklamiidiga glibenklamiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 21%. Glibenklamiidi ja moksifloksatsiini kombinatsioon võib teoreetiliselt põhjustada kergelt ja mööduvat hüperglükeemiat. Siiski ei põhjustanud glibenklamiidi farmakokineetilised muutused muutusi farmakodünaamilistes parameetrites (vere glükoosisisaldus, insuliin). Seega ei ole moksifloksatsiini ja glibenklamiidi koosmanustamisel kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

### *Muutused protrombiini ajas (INR)*

Teatud on suurest hulgast juhtudest, kus hüübimisvastaste suukaudsete ravimite toime tõuseb patsientidel, kes saavad antibakteriaalseid aineid, eriti fluorokinoloone, makroliide, tetratsükliine, kotrimoksasooli ja mõningaid tsefalosporiine. Riskitegurid näivad olevat infektsioonid ja põletikud, patsiendi vanus ja üldseisund. Neil asjaoludel on raske hinnata, kas INR häiret põhjustab infektsioon

või ravi. Ettevaatusabinõuna tuleks tihedamini määrata INR näitajaid. Vajadusel tuleb suukaudse hüübimisvastase ravimi annust vastavalt kohandada.

Kliinilised uuringud on näidanud, et koostoimeid ei esine moksifloksatsiini samaaegsel manustamisel koos ranitidiini, probenesiidi, suukaudsete kontratseptiivide, kaltsiumipreparaatide, parenteraalselt manustatud morfiini, teofüllüüni, tsüklosporiini ega itrakonasooliga.

*In vitro* uuringud inimese tsütokroom P450 ensüümidega toetasid neid leide. Neid tulemusi arvestades on metaboolne koostoime tsütokroom P450 ensüümide kaudu ebatõenäoline.

#### Koostoimed toiduga

Moksifloksatsiinil ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid toiduga (k.a piimatoodetega).

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Moksifloksatsiini kasutamise ohutust inimese rasedusele ei ole uuritud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele on teadmata. Kuna noorloomadel esines uuringutes risk suure koormusega kõhredes fluorokinoloonidest põhjustatud kahjustuste tekkeks ning teatud kinoloone saanud lastel on kirjeldatud pöörduvaid liigeskahjustusi, ei tohi moksifloksatsiini rasedatel naistel kasutada (vt lõik 4.3).

#### Imetamine

Imetavate naiste kohta andmed puuduvad. Prekliinilised uuringud näitavad, et moksifloksatsiin eritub väheses koguses rinnapiima. Kuna inimeste kohta andmed puuduvad ning noorloomadel esines uuringutes risk suure koormusega kõhredes fluorokinoloonidest põhjustatud kahjustuste tekkeks, on imetamine moksifloksatsiin-ravi ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Fertiilsus

Loomkatsed ei viita fertiilsuse kahjustumisele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Moksifloksatsiini toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Sellegipoolest võivad fluorokinoloonid (k.a moksifloksatsiin) kahjustada patsiendi võimet juhtida autot või käsitseda masinaid toime tõttu kesknärvisüsteemile (nt pearinglus; akuutne, mööduv nägemiskaotus; vt lõik 4.8) või ägeda ja lühiajalise teadvuskaotuse tõttu (sünkoop, vt lõik 4.8). Patsient peab enne autojuhtimist või masinate käsitlemist veenduma, et tema reaktsioonivõime ei ole häiritud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes esinenud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed 400 mg moksifloksatsiiniga (suukaudne ja jätkuravi) on allpool toodud esinemissageduse järgi:

Kõigi kõrvaltoimete esinemissagedus, v.a iiveldus ja diarröa, oli alla 3%.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

- sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ),
- aeg-ajalt ( $\geq 1/1,000$  kuni  $< 1/100$ ),
- harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ),
- väga harv ( $< 1/10\,000$ ).

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Resistentsete bakterite või seente poolt põhjustatud superinfektsioonid, nt suu ja tupe kandidiaas			
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		Aneemia Leukopeenia(d) Neutropeenia Trombotsütopeenia Trombotsütemia Vere eosinofilia Protrombiini aja pikenedamine/INR väärtuse tõus		Protrombiini sisalduse tõus/INR väärtuse langus Agranulotsütoos
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		Allergilised reaktsioonid (vt lõik 4.4)	Anafülaksia k.a väga harva esinev eluohtlik šokk (vt lõik 4.4) Allergiline tursed/angioödem (k.a kõriturse, mis võib olla eluohtlik, vt lõik 4.4)	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Hüperlipideemia	Hüperglükeemia Hüperurikeemia	Hüperglükeemia
<b>Psühhiaatrilised häired*</b>		Ärevusreaktsioonid Psühhomotoorne hüperaktiivsus/ agiteeritus	Emotsionaalne labiilsus Depressioon (mis väga harva kulmineerub enesevigastuslikuks käitumiseks, nagu suitsiidimõtted või suitsiidikatsed, vt lõik 4.4) Hallutsinatsioonid	Depersonalisatsioon Psühhootilised reaktsioonid (mis võivad kulmineeruda enesevigastusliku käitumisega, nagu suitsiidimõtted või suitsiidikatsed, vt lõik 4.4)
<b>Närvisüsteemi häired*</b>	Peavalu Pearinglus	Paresteesia/ düsesteesia Maitsetundlikkuse häired (k.a ageusia väga harvadel juhtudel) Segasus ja desorienteeritus Unehäired (peamiselt unetus) Treemor Vertiigo Somnolentsus	Hüpoesteesia Lõhnatundlikkuse häired (k.a anosmia) Ebatavalised unenäod Koordinaatsioonihäired (k.a kõndimishäired, eriti tingitud peeringlusest või vertiigost) Krambid k.a <i>grand mal</i> krambid (vt lõik 4.4) Tähelepanuvõime langus Kõnehäired Amneesia Perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia	Hüperesteesia



<b>Silma kahjustused*</b>		Nägemishäired, k.a diploopia ja ähmane nägemine (eriti KNS reaktsioonide esinemisel, vt lõik 4.4)	Fotofoobia	Mööduv nägemiskaotus (eriti KNS reaktsioonide esinemisel, vt lõigud 4.4 ja 4.7) Uveiid ja bilateraalne äge iirise transilluminatsioon (vt lõik 4.4)
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused*</b>			Tinnitus Kuulmise kahjustus, sealhulgas kurtus (tavaliselt taastuv)	
<b>Südame häired</b>	QT-intervalli pikenemine hüpokaleemiaga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4) Palpitatsioonid Tahhükardia Kodade fibrillatsioon Stenokardia	Ventrikulaarsed tahhüarütmiaid Sünkoop (st äge ja lühiajaline teadvuse kaotus)	Määratlemata arütmiaid <i>torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4) Südameseiskus (vt lõik 4.4)
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Vasodilatatsioon	Hüpertensioon Hüpotensioon	Vaskuliit
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Düspnoe (k.a astmaatilised seisundid)		
<b>Seedetrakti häired</b>	Iiveldus Oksendamine Valu seedetraktis ja maos Kõhulahtisus	Vähenenud söögiisu ja söömine Kõhukinnisus Düspepsia Soolegaasid Gastriit Amülaaside aktiivsuse tõus	Düsfaagia Stomatiit Antibiootikumidest tingitud koliit (k.a pseudomembranoosne koliit, väga harva seotud ka eluhtlike tüsistustega, vt lõik 4.4)	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni häire (k.a LDH suurenemine) Bilirubiini sisalduse tõus Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse tõus Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus	Naha kollasus Hepatiit (peamiselt kolestaatiline)	Fulminantne hepatiit, mis võib kujuneda eluhtlikuks maksa-puudulikkuseks (sh surmaga lõppevad juhud, vt lõik 4.4)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Pruuritus Lööve Urtikaaria Naha kuivus		Bulloossed nahareaktsioonid nagu Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermise nekrolüüs (võib olla ka eluhtlik vt lõik 4.4)

<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*</b>		Artralgia Müalgia	Tendiniit (vt lõik 4.4) Lihaskrambid Lihastõmbused Lihasnõrkus	Kõõluserebend (vt lõik 4.4) Artriit Lihasrigiidsus <i>Myasthenia gravis</i> 'e sümptomaatika ägenemine (vt lõik 4.4)
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Dehüdratsioon	Neerufunktsiooni häired (k.a BUN ja kreatiniini sisalduse tõus) Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*</b>		Halb enesetunne (eeskätt jõuetus või väsimus) Valulikum seisundid (k.a seljavalu, rinnaku-, vaagna ja jäsemevalu) Higistamine	Tursed	

\*Väga harvadel juhtudel, mõnel juhul sõltumata olemasolevatest riskiteguritest on kinoloonide ja fluorokinoloonide kasutamisega seoses teatatud pikaajalistest (kuni kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme ja meelelundeid (sh kõrvaltoimed nagu kõõlusepõletik, kõõluserebend, artralgia, valu jäsemetes, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mäluhäired, unehäired ning kuulmis-, nägemis-, maitsmis- ja haistmishäired) (vt lõik 4.4).

Erandjuhtudel on teiste fluorokinoloonide kasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimeid, mis võivad samuti ilmned a ravi ajal moksifloksatsiiniga: intrakraniaalse rõhu tõus (sh *pseudotumor cerebri*), hüpernatreemia, hüperkaltseemia, hemolüütiline aneemia, rabdomüolüüs, valgustundlikkuse reaktsioonid (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Puuduvad spetsiifilised vastuabinõud pärast juhuslikku üleannustamist. Üleannustamise korral peab rakendama sümptomaatilist ravi. Võimaliku QT-intervalli pikenemise tõttu tuleb läbi viia EKG-monitooring. Samaaegne aktiivsõe manustamine 400 mg suukaudselt manustatava moksifloksatsiini annusega vähendab ravimi süsteemset biosaadavust enam kui 80%. Aktiivsõe manustamine suukaudse üledoosi manustamise alguses võib aidata vältida moksifloksatsiini liigset süsteemset imendumist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kinoloonid, fluorokinoloonid  
ATC-kood: J01MA14.

### Toimemehhanism

*In vitro* on moksifloksatsiinil tõestatud toime grampositiivsetele ja gramnegatiivsetele patogeenidele. Moksifloksatsiini bakteritsiidne toime tuleneb bakteriaalse DNA replikatsiooniks, transkriptsiooniks ja taastootmiseks vajaliku topoisomeraas II (DNA güraas) ja IV inhibeerimisest. Tuleb välja, et C8-metoksürühm aitab kaasa toime tugevnemisele ja grampositiivsete bakterite resistentsete mutatsioonide vähemale selektsioonile võrreldes C8-H-rühmaga. Suure hulga bitsükloamiinasendaja olemasolu C-7 asendis hoiab ära ravimi aktiivse väljapumpamise (efflux'i), mis on seotud teatud grampositiivsete bakterite Nor A või pmr A geenidega.

Farmakodünaamilised uuringud on tõestanud, et moksifloksatsiin omab kontsentratsioonist sõltuvat bakteritsiidset annust. Minimaalne bakteritsiidne kontsentratsioon (MBK) leiti olevat sarnane minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga (MIK).

### Toime inimese soole mikrofloorale

Pärast moksifloksatsiini suukaudset manustamist täheldati järgnevaid muutusi vabatahtlike soole mikroflooras: väheneb *Escherichia coli*, *Bacillus spp*, *Enterococcus spp*. ja *Klebsiella spp* hulk ja anaeroobide *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp*, ja *Peptostreptococcus spp* hulk. *Bacteroides fragilis* hulk suureneb. Muutused normaliseeruvad 2 nädala jooksul.

### Resistentsuse mehhanismid

Need resistentsuse mehhanismid, mis inaktiveerivad penitsilliine, tsefalosporiine, aminoglükosiide, makroliide või tetratsükliine ei mõjuta moksifloksatsiini antibakteriaalset aktiivsust. Teised resistentsuse mehhanismid nagu permeaabluse barjäärid (tavoline *Pseudomonas aeruginosa* jaoks) ja väljapumpamise mehhanismid võivad samuti mõjutada tundlikkust moksifloksatsiinile.

*In vitro* areneb resistentsus moksifloksatsiini suhtes aeglaselt mitmeastmelise mutatsiooni teel, mis on vahendatud sihtkoha mõlema topoisomeraas II (DNA güraasi ja topoisomeraas IV) mutatsioonide kaudu. Moksifloksatsiin allub halvasti grampositiivsete bakterite aktiivse väljapumpamise (efflux'i) mehhanismidele.

Teiste fluorokinolonidega esineb ristuvat resistentsust. Kuid kuna moksifloksatsiin inhibeerib nii topoisomeraas II ja IV võrdse tugevusega, võivad mõned grampositiivsed bakterid olla teiste kinolonide suhtes resistentsed, kuid moksifloksatsiinile tundlikud.

### Piirväärtused

EUCAST kliinilised MIK-i ja disk-difusiooni piirväärtused moksifloksatsiini jaoks (01.01.2012):

<b>Organism</b>	<b>Tundlik</b>	<b>Resistentne</b>
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus Groups A, B, C, G</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Liigist sõltumatud piirväärtused*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

\* Liigist sõltumatud piirväärtused on määratud peamiselt farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste andmete alusel ning on spetsiifiliste liikide jaotumise MIK'ist sõltumatud. Need on kasutamiseks ainult sellistel liikidel, millel ei ole antud liigispetsiifilist piirväärtust ning ei ole kasutamiseks liikidel, kus interpreteeritavad kriteeriumid on küsitavad.

### Mikrobioloogiline tundlikkus

Omandatud resistentsus võib piirkonniti ja ajaliselt erineda teatud tüvede lõikes. Järgida tuleb kohalikku informatsiooni resistentsuse kohta, eriti raskeid infektsioone ravides. Vajadusel tuleb

küsida eksperdi arvamust kohaliku resistentsuse avaldumise kohta, nii et saaks arutleda vähemalt antud ravimi kasutamise vajalikkust küsimuse all olevate infektsiooni tüüpide raviks.

<b>Tavaliselt tundlikud liigid</b>
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (metitsilliin-tundlikud) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupp B) <i>Streptococcus milleri</i> grupp* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupp A) <i>Streptococcus viridans</i> grupp ( <i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> )
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaeroobsed mikroorganismid</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Muud” mikroorganismid</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnettii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Lüid, mille suhtes omandatud resistentsus võib kujuneda probleemiks</b>
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliin-resistentsed) <sup>+</sup>
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <sup>+</sup> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaeroobsed mikroorganismid</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b>Loomupäraselt resistentsed organismid</b>
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Efektiivsust tundlike tüvede suhtes on kliinilistes uuringutes kinnitatud kliinilistel näidustustel rahuldavalt demonstreeritud. <sup>#</sup> ESBL-tootvad tüved on tavaliselt fluorokinoloonidele resistentsed <sup>+</sup> Resistentsuse määr > 50% ühes või enamas riigis

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine ja biosaadavus

Suukaudsel manustamisel imendub moksifloksatsiin kiiresti ja peaaegu täielikult. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 91%.

Farmakokineetilised näitajad on lineaarsed väärtuses 50...800 mg üksikannuse puhul ja kuni 600 mg ühekordse annusega 10 päeva vältel. Pärast 400 mg suukaudse annuse manustamist saavutati maksimaalne kontsentratsioon 3,1 mg/l 0,5...4 tunni pärast. Plasma maksimaalne ja minimaalne kontsentratsioon tasakaaluseisundis (400 mg üks kord päevas) oli vastavalt 3,2 ja 0,6 mg/l. Stabiilne kontsentratsioon annustamisintervallide vahel on ligikaudu 30% kõrgem kui kontsentratsioon pärast esimest annust.

### Jaotumine

Moksifloksatsiin jaotub kiiresti ekstravaskulaarsesse ruumi; pärast 400 mg annust on täheldatud AUC 35 m·gh/l. Jaotusruumala (V<sub>ss</sub>) tasakaaluseisundis on ligikaudu 2 l/kg kohta. *In vitro* ja *ex vivo* eksperimendid näitasid, et seostumine plasmavalkudega on sõltumata ravimi kontsentratsioonist ligikaudu 40...42%. Moksifloksatsiin seotakse peamiselt seerumi albumiiniga.

Järgmisi maksimaalseid kontsentratsioone (geomeetriline keskmine) täheldati pärast 400 mg moksifloksatsiini annuse ühekordset suukaudset manustamist:

Kude	Kontsentratsioon	koht: Plasma suhe
Plasma	3,1 mg/l	--
Sülg	3,6 mg/l	0,75...1,3
Rakuvedelik	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Bronhide limaskest	5,4 mg/kg	1,7...2,1
Alveolaarsed makrofaagid	56,7 mg/kg	18,6...70,0
Epiteliaalne vedelik	20,7 mg/l	5...7
Ülalõuasiinus	7,5 mg/kg	2,0
Etmoidaalsiinus	8,2 mg/kg	2,1
Nina polüübid	9,1 mg/kg	2,6
Interstitsiaalne vedelik	1,0 <sup>2</sup> mg/l	0,8...1,4 <sup>2,3</sup>
Naiste genitaaltrakt*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* 400 mg ühekordne intravenoosne manustamine  
1 10 tundi pärast manustamist  
2 mitteseotud kontsentratsioon  
3 3...36 tundi pärast annustamist  
4 infusiooni lõpus

### Biotransformatsioon

Moksifloksatsiin läbib II faasi biotransformatsiooni ja eritub neerude kaudu ning sapiga/roojaga kas muutumatul kujul või sulfoühendina (M1) ning glükuroniidina (M2). M1 ja M2 on peamised metaboliidid inimestel, mõlemad mikrobioloogiliselt inaktiivsed.

I faasi kliinilistes uuringutes ja *in vitro* uuringutes ei täheldatud metaboolseid farmakokineetilisi koostoimeid teiste biotransformatsiooni I faasi (tsütokroom P450 ensüümide) kaudu metaboliseeruvate ravimitega. Ei ole tõendeid oksüdatiivsest metabolismist.

### Eritumine

Moksifloksatsiini eliminatsiooni keskmine lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 12 tundi. Keskmine kogukliirens pärast 400 mg annuse manustamist on 179...246 ml/min. Renaalne kliirens on 24...53 ml/min, mis viitab ravimi osalisele tubulaarsele reabsorptsioonile neerudest.

Pärast 400 mg annuse manustamist eritus ligikaudu 96% manustatud ravimist uriiniga (ligikaudu 19% muutumatul kujul, ligikaudu 2,5% M1-na ja ligikaudu 14% M2-na) ja roojaga (ligikaudu 25% muutumatul kujul, ligikaudu 36% M1-na ja ei avastatud M2).

Moksifloksatsiini manustamine koos ranitidiini või probenetsiidiga ei muuda ravimi renaalset kliirensit.

### *Eakad ja madala kehakaaluga patsiendid*

Kõrgemaid plasmakontsentratsioone täheldati tervetel madala kehakaaluga (nt naised) ja eakatel vabatahtlikel.

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Moksifloksatsiini farmakokineetilised omadused ei ole neerupuudulikkusega patsientidel (kaasa arvatud kreatiniini kliirens  $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) märkimisväärselt erinevad. Neerufunktsiooni nõrgenedes tõuseb metaboliit M2 (glükuroniid) kontsentratsioon kuni 2,5-kordseks (kreatiniini kliirensiga  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh A, B) seni läbi viidud farmakokineetiliste uuringute põhjal ei ole võimalik kindlaks määrata, kas on erinevusi võrreldes tervete vabatahtlikega. Maksakahjustus on seotud kõrgema M1 tasemega vereplasmas, samas on lähteravimi tase võrreldav kasutamise tervetel vabatahtlikel. Moksifloksatsiini kasutamise kogemus maksakahjustusega patsientidel on ebapiisav.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Rottidel ja ahvidel on täheldatud toimeid vereloomele (erütrotsüütide ja trombotsüütide arvu kerge langus). Sarnaselt teistele kinoloonidele on täheldatud maksatoksilisust (maksaensüümide aktiivsuse tõus ja vakuoolide degeneratsioon) rottidel, ahvidel ja koertel. Ahvidel ilmnes KNS toksilisus (krambid). Need toimed tekkisid ainult pärast moksifloksatsiini suurte annuste manustamist või pikaajalisel ravil.

Moksifloksatsiin oli sarnaselt teistele kinoloonidele genotoksiline *in vitro* testides bakterite või imetajarakkudega. Kuna neid toimeid võib seletada koostoimega güraasiga bakteritel ja kõrgematel kontsentratsioonidel koostoimega topoisomeraas II-ga imetajarakkudes, võib oletada, et genotoksilisusel on lüüsi kontsentratsioon. *In vivo* testides ei leitud tõendeid genotoksilise toime kohta, hoolimata sellest, et kasutati väga suuri moksifloksatsiini annuseid. Seega on tõestatud terapeutilise annuse ohutus inimesel.

Moksifloksatsiin ei olnud kantserogeenne rottidel läbi viidud initsiatsioon-promotsioonuurings.

Paljud kinoloonid on fotoreaktiivsed ja võivad põhjustada fototoksilisi, fotomutageenseid ja fotokartsinogeenseid toimeid. Moksifloksatsiini suhtes pole fototoksilisi ja fotogenotoksilisi omadusi ulatuslike *in vitro* ja *in vivo* uuringute põhjal. Samadel tingimustel teised kinoloonid põhjustasid neid toimeid.

Kõrgetel kontsentratsioonidel (inhibeerides südames kaaliumi ainevahetust) võib moksifloksatsiin põhjustada QT-intervalli pikendamist. Toksikoloogilised uuringud koertel näitasid, et suukaudsed annused  $\geq 90 \text{ mg/kg}$ , annavad plasma kontsentratsioone  $\geq 16 \text{ mg/ml}$  ja põhjustavad QT-intervalli pikendamist, kuid mitte arütmiate teket. Alles pärast väga suurte kumulatiivsete intravenoosete annuste manustamist, mis olid rohkem kui 50 korda suuremad inimesel kasutatavast annusest ( $> 300 \text{ mg/kg}$ ), kus saadi plasmakontsentratsiooniks  $\geq 200 \text{ mg/ml}$  (enam kui 40 korda terapeutilisest tasemest), täheldati pöörduvaid mittefataalseid ventrikulaarseid arütmiaid.

Kinoloonid põhjustavad noorloomadel teadaolevalt kõhrekahjustusi suuremates diartrodiaalsetes liigestes. Madalaim moksifloksatsiini suukaudne annus, mis põhjustab liigesetoksilisust noortel koertel on 4 korda kõrgem maksimaalsest soovitatud terapeutilisest annusest, mis on  $400 \text{ mg}$  (arvestades kehakaaluks  $50 \text{ kg}$ )  $\text{mg/kg}$  baasil; plasmakontsentratsioon on 2...3 korda kõrgem kui see oleks maksimaalse terapeutilise annuse juures.

Toksilisuse testides rottidel ja ahvidel (korduv manustamine kuni 6 kuud) ei ilmnud okulotoksilist riski. Suured suukaudsed annused koertel ( $\geq 60 \text{ mg/kg}$ ), mis viisid plasmakontsentratsioonini  $\geq 20 \text{ mg/l}$ , põhjustasid muutusi elektroretinogrammis ja üksikudel juhtudel reetina atrofiat.

Rottidel, küülikutel ja ahvidel läbi viidud reproduktsiooniuuringud näitavad, et moksifloksatsiin läbib platsentaarbarjääri. Rottide (*per os* ja *i.v.*) ja ahvidega (*per os*) läbi viidud uuringud ei andnud tõendeid teratogeensusest ega fertiilsuse vähenemisest pärast moksifloksatsiini manustamist. Küülikute loodetel täheldati lüüsisamba ja roiete väärarengute esinemissageduse vähest tõusu, kuid seda alles emale toksilise annuse juures (20 mg/kg *i.v.*). On täheldatud abortide esinemissageduse tõusu ahvidel ja küülikutel inimese terapeutilise plasmakontsentratsiooni juures. Enam kui 63 korda maksimaalsest soovitatud annusest suuremad annused (mg/kg baasil) võrreldes inimese terapeutilise annusega põhjustasid rottidel langenud lootekaalu, prenataalse suremuse tõusu, raseduse kestuse vähest pikenedamist ja spontaanse aktiivsuse tõusu mõnedel isastel ja emastel järglastel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos,  
kroskarmelloosnaatrium,  
laktoosmonohüdraat,  
magneesiumstearaat.

#### Tableti kate:

hüpromelloos,  
makrogool 4000,  
raudoksiid (E172),  
titaandioksiid (E171).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Polüpropüleen/alumiiniumblistrid ja polüvinüülkloriid/polüvinülideenkloriid/alumiiniumblistrid

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Alumiinium/alumiiniumblistrid

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kartongkarp sisaldab värvitud läbipaistvaid või valgeid läbipaistmatuid polüpropüleen/alumiiniumblistreid või värvitud läbipaistvaid polüvinüülkloriid/polüvinülideenkloriid/alumiiniumblistreid.

Pakendis on 5, 7 või 10 tabletti.

Haiglapakendid sisaldavad 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10) tabletti või mitmikpakendites 80 (5 pakendit 16 tabletiga) või 100 (10 pakendit 10 tabletiga) tabletti.

Alumiinium/alumiiniumblistrit sisaldavates karpides on üks õhukese polümeerikattega tablett.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

442304

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2004  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.01.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2019