

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Moflaxa, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab moksifloksatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 400 mg moksifloksatsiinile.

INN. *Moxifloxacinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Õhukese polümeerikattega tabletid on tumeroosad, kaksikkumerad, kapslikujulised tabletid mõõtmetega: pikkus 15,9 mm...16,6 mm ja paksus 5,8 mm...7,0 mm.

## 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).

Järgmistel näidustustel võib Moflaxa't kasutada ainult juhul, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ained on sobimatud:

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

Järgmistel näidustustel võib Moflaxa't kasutada ainult juhul, kui nende infektsioonide esmaseks raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ained on sobimatud või need ei toimi:

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

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

Moksifloksatsiini võib kasutada ravikuuri lõpuleviimiseks esmase intravenoosse moksifloksatsiini ravi ajal paranemise ilminguid näidanud patsientidel järgmistel näidustustel:

- olmetekkene pneumoonia;
- naha ja nahaaluskoe tüsistunud infektsioonid.

Moksifloksatsiini 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

Soovitav annus on üks 400 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas.

### Neeru-/maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni raske neerufunktsiooni häirega patsientidel või kroonilist dialüüsi (st hemodialüüsi) ja pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (lisateavet vt lõik 5.2).

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

### Eakad patsiendid ja teised patsientide rühmad

Eakatel ja väikese kehakaaluga patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

### Lapsed

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

### Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablett tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga. Tablette võib võtta sõltumata söögiaegadest.

### Manustamise kestus

Ravi Moflaxa 400 mg õhukese polümeerikattega tablettidega peaks kestma:

- |  |              |
|--|--------------|
| - kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemine: | 5...10 päeva |
| - olmetekkene pneumoonia:  | 10 päeva     |
| - äge bakteriaalne sinusiit:                                     | 7 päeva      |
| - sisemiste suguelundite kerge kuni keskmise raskusega põletik:  | 14 päeva     |

Kliinilistes uuringutes on Moflaxa 400 mg õhukese polümeerikattega tablette kasutatud kuni 14 päeva.

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

Kliinilistes jätkuraviga uuringutes viidi enamik patsiente intravenoosselt ravilt üle suukaudsele ravile 4 päeva (olmetekkene pneumoonia) või 6 päeva (naha ja nahaaluskoe tüsistunud infektsioonid) jooksul. Intravenoosse ja suukaudse ravi soovitatav kogukestus on olmetekkese pneumoonia puhul 7...14 päeva ning naha ja nahaaluskoe tüsistunud 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 haigusi/häireid, mis on seotud kinoloonraviga.

Nii prekliinilistes kui ka kliinilistes uuringutes on pärast moksifloksatsiini kasutamist täheldatud südame elektrofüsioloogilisi muutusi QT-intervalli pikenemisena. Seetõttu on moksifloksatsiin ohutuskaalutlustel vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

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

- kliiniliselt oluline südamepuudulikkus, millega kaasneb vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine;
- anamneesis sümptomaatilised südame rütmihäired.

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

Piiratud kliiniliste andmete tõttu on moksifloksatsiin vastunäidustatud ka maksafunktsiooni häirega (Child Pugh klass C) patsientidele ning juhul, kui transaminaaside aktiivsus on suurenenud enam kui 5 korda üle normivahemiku ülempiiri.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Moksifloksatsiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on varem esinenud kinolooni või 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).

Moksifloksatsiinravist saadav kasu (eriti madala raskusastme infektsioonide korral) peab olema tasakaalus hoiatuste ja ettevaatusabinõude lõigus toodud teabega.

QTc-intervalli pikenedamine ja võimalikud QTc-intervalli pikenedamisega seotud kliinilised seisundid  
Moksifloksatsiin pikendab mõnedel patsientidel elektrokardiogrammil QTc-intervalli. Kliiniliste uuringute programmi käigus saadud EKG-de analüüsi põhjal oli moksifloksatsiinist põhjustatud QTc-intervalli pikenedamine  $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$ , 1,4% võrreldes ravieelse väärtusega. Kuna naistel on võrreldes meestega pikem QTc-intervalli algväärtus, võivad nad olla QTc-intervalli pikendavate ravimite suhtes tundlikumad. QT-intervalli mõjutavate ravimite suhtes võivad tundlikumad olla ka eakad patsiendid.

Moksifloksatsiini saavatel patsientidel tuleb kaaliumisisaldust vähendavaid ravimeid kasutada ettevaatlikult (vt ka lõigud 4.3 ja 4.5).

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

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

#### Ülitundlikkus/allergilised reaktsioonid

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

#### Rasked maksahäired

Moksifloksatsiiniga seoses on teatatud fulminantse hepatiidi juhtudest, mis võivad kujuneda maksapuudulikkuseks (sh surmajuhud) (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 ikterusega, tume uriin, kalduvus veritsustele või hepaatiline entsefalopaatia.

Kui esineb maksafunktsiooni häire kahtlus, tuleb teha maksafunktsiooni testid/uuringud.

#### Rasked naha kõrvaltoimed

Seoses moksifloksatsiini kasutamisega on teatud rasketest naha kõrvaltoimetest, sh toksilise epidermaalse nekrolüüsi (nn Lyell'i sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroomi ning ägeda generaliseerunud eksanteemse pustuloosi tekkimisest, mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Ravimi määramisel tuleb patsiente nõustada tõsise nahareaktsiooni nähtude ja sümptomite osas, samuti peab patsiente ravi ajal hoolikalt jälgima. Juhul kui patsiendil tekivad nendele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, peab moksifloksatsiini kasutamise kohe lõpetama ning kaaluma alternatiivset ravi. Kui patsiendil on tekkinud moksifloksatsiini kasutamisel tõsine reaktsioon, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs või äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos, ei tohi ravi moksifloksatsiiniga sellel patsiendil enam kunagi uuesti alustada.

#### Krampide eelsoodumusega patsiendid

Kinolooneid võivad teadaolevalt vallandada krampe. Ravimit peab ettevaatusega kasutama kesknärvisüsteemi häiretega patsientidel või teiste riskifaktorite esinemisel, mis võivad luua eelsoodumuse krampide tekkeks või krambiläve alanemiseks. Krampide tekkimisel tuleb ravi moksifloksatsiiniga 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 teatud 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 saavatel patsientidel on teatud sensoorse või somotoorse polüneuropaatia juhtudest, mis avalduvad paresteesia, hüpesteesia, düsesteesia või nõrkusena. Vältimaks potentsiaalselt pöördumatute seisundite teket, tuleb moksifloksatsiinravi saavatele patsientidele öelda, et nad teavitaksid enne ravi jätkamist oma arsti, kui neil tekivad neuropaatia sümptomid, nagu valu, põletustunne, surin, tuimus või nõrkus (vt lõik 4.8).

#### Psühhiaatrilised reaktsioonid

Psühhiaatrilised reaktsioonid võivad tekkida juba kinoloone, sealhulgas moksifloksatsiini esimesel manustamisel. Väga harvadel juhtudel on depressioon või psühhootilised reaktsioonid arenenud enesetapumõteteks ja enesevigastuslikuks käitumiseks, nagu enesetapukatse (vt lõik 4.8). Kui patsiendil ilmnevad sellised reaktsioonid, tuleb ravi moksifloksatsiiniga katkestada ja rakendada sobivaid meetmeid. Soovitatav on ettevaatus, kui moksifloksatsiini kasutatakse psühhootilistel või psühhiaatrilise haiguse anamneesiga patsientidel.

#### Antibiootikumidega seotud kõhulahtisus, sealhulgas koliit

Lai toimespektriga antibiootikumide, sh moksifloksatsiini kasutamisel on teatud antibiootikumiga seotud kõhulahtisuse (*antibiotic-associated diarrhoea*, AAD) ja antibiootikumiga seotud koliidi (*antibiotic-associated colitis*, AAC), sh pseudomembranoosse koliidi ja *Clostridium difficile*'ga seotud kõhulahtisuse tekkimisest ning see võib raskusastmelt varieeruda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini. Seetõttu on oluline arvestada selle diagnoosi võimalusega patsientidel, kellel moksifloksatsiinravi käigus või pärast seda tekib raske kõhulahtisus. Kui kahtlustatakse AAD-d või AAC-d või see leiab kinnitust, tuleb hetkel kasutatav antibakteriaalne ravi, sh moksifloksatsiinravi lõpetada ning rakendada koheselt sobivaid ravimeetmeid. Lisaks tuleb rakendada piisavaid infektsioonikontrolli meetmeid, takistamaks infektsiooni levikut. Peristaltikat inhibeerivad ravimid on raske kõhulahtisuse tekkimise korral vastunäidustatud.

#### *Myasthenia gravis*'ega patsiendid

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

#### Kõõlusepõletik, kõõluserebend

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend (peamiselt Achilleuse kõõlus, kuid mitte ainult), mõnikord kahepoolne, võib tekkida juba 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist kinoloonide ja fluorokinoloonidega, kuid teatatud on ka isegi kuni mitu kuud pärast ravi lõpetamist esinenud juhtudest. Kõõlusepõletiku ja -rebendi tekkerisk on suurem eakatel, neerukahjustusega patsientidel, siirdatud elundiga patsientidel ja samaaegselt kortikosteroididega ravitavatel patsientidel. Seetõttu tuleb vältida kortikosteroidide samaaegset kasutamist.

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

#### Aordianeürism ja –disseksioon

Epidemioloogiliste uuringute tulemuse põhjal on tuvastatud aordianeürismi ja -disseksiooni riski suurenemine pärast fluorokinoloonide kasutamist, eriti eakatel patsientidel.

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

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 tarbi piisavalt vedelikku, sest dehüdratsioon suurendab neerupuudulikkuse tekkeriski.

#### Nägemishäired

Nägemiskahjustuse korral või kui on tunda toimet silmadele, tuleb otsekohe konsulteerida silmaarstiga (vt lõigud 4.7 ja 4.8).

#### Düsglükeemia

Sarnaselt teistele kinoloonidele, on teatatud vere glükoosisalduse kõrvalekalletest, sh nii hüpoglükeemiast kui ka hüperglükeemiast (vt lõik 4.8); seda peamiselt suhkurtõvega patsientidel, kes said samaaegset ravi suukaudse hüpoglükeemilise ainega (nt glibenklamiid) või insuliiniga. Teatatud on hüpoglükeemilise kooma juhtudest. Diabeediga patsientidel on soovitatav jälgida hoolikalt vere glükoosisaldust.

#### Valgustundlikkusreaktsioonide ennetamine

Kinoloonid on põhjustanud patsientidel valgustundlikkusreaktsioone. Uuringud on siiski näidanud, et moksifloksatsiini puhul on valgustundlikkuse tekkeoht väiksem. Sellest hoolimata tuleb patsientidele soovitada, et nad väldiksid moksifloksatsiinravi ajal UV-kiirgusega või pikaajalist ja/või tugeva päikesevalgusega kokkupuudet.

#### Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudusega patsiendid

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

#### Seesmistel suguelundite põletikuga patsiendid

Ravi Moflaxa 400 mg õhukese polümeerikattega tablettidega ei soovitata patsientidele, kellel esineb seesmistel suguelundite tüsistunud põletik (nt koos tuboovariaalse või vaagna abstsessiga), mille puhul peetakse vajalikuks intravenooset ravi.

Seesmistel suguelundite põletikku võib põhjustada fluorokinoloonide suhtes resistentne *Neisseria gonorrhoeae*. Seetõttu tuleb vastavatel juhtudel empiirilisel valitud moksifloksatsiini manustada koos teise sobiva antibiootikumiga (nt tsefalosporiin); välja arvatud juhul, kui haigustekitajana on võimalik välistada moksifloksatsiini suhtes resistentne *Neisseria gonorrhoeae*. Kui pärast 3-päevast ravi ei ole kliinilist paranemist saavutatud, tuleb raviskeem uuesti üle vaadata.

### Naha ja nahaaluskohe tüsistunud infektsioonidega patsiendid

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

### Moksifloksatsiini toime bioloogilistele testidele

Moksifloksatsiini saavate patsientide analüüsides võib moksifloksatsiinravi segada *Mycobacterium* spp kultuuri analüüsi, kuna põhjustab valenegatiivseid tulemusi mükobakterite kasvu pärssimise tõttu.

### MRSA infektsiooniga patsiendid

Moksifloksatsiini ei soovitata kasutada metitsilliin-resistentsete *Staphylococcus aureus*'e (MRSA) infektsioonide raviks. 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).

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

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

### Koostoimed ravimitega

Täiendavat toimet QT-intervalli pikenedamisele moksifloksatsiini ja teiste QTc-intervalli pikendada võivate ravimite koosmanustamisel ei saa välistada. See võib suurendada ventrikulaarse arütmia, sh *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);
- antipsühhootikumid (nt fenotiasinid, pimosiid, sertindool, haloperidool, sultopriid);
- tritsüklilised antidepressandid;
- teatud antimikroobsed ained (sakvinaaviir, sparfloksatsiin, intravenoosne erütromütsiin, pentamidiin, malaariavastased ained, eriti halofantriin);
- teatud antihistamiinid (terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- muud ravimid (tsisapriid, intravenoosne vinkamiin, bepridiil, difemaniil).

Moksifloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes võtavad samaaegselt vere kaaliumisisaldust langetada võivaid ravimeid (nt lingu- ja tiasiiddiureetikumid, 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, didanosini tabletid, sukralfaas ja ravimid, mis sisaldavad rauda või tsinki) ja moksifloksatsiini manustamisevaheline intervall peaks olema ligikaudu 6 tundi.

Samaaegne aktiivsöe 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 ka lõik 4.9).

Pärast korduvat manustamist tervetele vabatahtlikele suurenes moksifloksatsiini toime digoksiini C<sub>max</sub> ligikaudu 30% võrra, mõjutamata AUC-d või minimaalset kontsentratsiooni. Digoksiini kasutamisel ei ole erilised ettevaatusabinõud vajalikud.

Vabatahtlike diabeetikutega läbi viidud uuringutes vähenes suukaudse moksifloksatsiini ja glibenklamiidi samaaegsel manustamisel glibenklamiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon

ligikaudu 21%. Glibenklamiidi ja moksifloksatsiini kombinatsioon võib teoreetiliselt põhjustada kergelt ja mööduvat hüperglükeemiat. Siiski ei põhjustanud glibenklamiidi täheldatud farmakokineetilised muutused farmakodünaamilistes näitajate (vere glükoosisisaldus, insuliin) muutusi. Seega ei ole moksifloksatsiini ja glibenklamiidi koosmanustamisel kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

#### Rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) muutused

Teatatud on suurest hulgast juhtudest, kus suukaudsete antikoagulantide toime suureneb 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-i häiret põhjustab infektsioon või ravi. Ettevaatusabinõuna tuleks sagedamini määrata INR-i. Vajadusel tuleb suukaudse antikoagulandi annust vastavalt kohandada.

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

*In vitro* uuringud inimese tsütokroom P450 ensüümidega toetasid neid leide. Neid tulemusi arvestades on metaboolsed koostoimed tsütokroom P450 ensüümide kaudu ebatõenäolised.

#### Koostoimed toiduga

Moksifloksatsiinil ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid toiduga, sh piimatoodetega.

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

#### Rasedus

Moksifloksatsiini rasedusaegse kasutamise ohutust inimesel ei ole hinnatud. 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 fluorokinoloone saanud lastel on kirjeldatud pöörduvaid liigeskahjustusi, ei tohi moksifloksatsiini rasedatel kasutada (vt lõik 4.3).

#### Imetamine

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

#### Fertiilsus

Loomkatsed ei viita fertiilsuse häiretele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Moksifloksatsiini toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Sellegipoolest võivad fluorokinoloonid (sh moksifloksatsiin) kahjustada patsiendi võimet juhtida autot või käsitseta masinaid toime tõttu kesknärvisüsteemile (nt pearinglus; äge, mööduv nägemiskaotus, vt lõik 4.8) või ägeda ja lühiajalise teadvuskaotuse tõttu (minestus, vt lõik 4.8). Patsient peab enne autojuhtimist või masinatega töötamist veenduma, et tema reaktsioonivõime ei ole häiritud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Allpool on loetletud 400 mg moksifloksatsiiniga (suukaudne ja jätkuravi) läbi viidud kliinilistes uuringutes esinenud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed esinemissageduse järgi:

Kõigi kõrvaltoimete (v.a iiveldus ja kõhulahtisus) esinemissagedus oli alla 3%.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

- väga sage ( $\geq 1/10$ )
- sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Resistentsete bakterite või seente poolt põhjustatud superinfektsioonid, nt suu ja tupe kandidiaas				
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia, leukopeenia(d), neutropeenia, trombotsütopeenia, trombotsüteemia, vere eosinofiilia, protrombiiniaja pikenemine/INR väärtuse tõus		Protrombiini sisalduse tõus/INR väärtuse langus, agranulotsütoos, pantsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Allergiline reaktsioon (vt lõik 4.4)	Anafülaksia, sh väga harva esinev eluohtlik šokk (vt lõik 4.4), allergiline turse/angioödeem (sh kõriturse, mis võib olla eluohtlik, vt lõik 4.4)		
Endokriinsüsteemi häired				Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperlipideemia	Hüperglükeemia, hüperurikeemia	Hüpoglükeemia, hüpoglükeemiline kooma (vt lõik 4.4)	
Psühhiaatrilised häired*		Ärevus-reaktsioonid, psühhomotoorne hüperaktiivsus/ agitatsioon	Emotsionaalne labiilsus, depressioon (mis väga harva kulmineerub enesevigastusliku käitumisega, nagu suitsiidimõtted või suitsiidikatsed, vt lõik 4.4), hallutsinatsioonid, deliirium	Depersonalisatsioon, psühhootilised reaktsioonid (mis võivad kulmineeruda enesevigastusliku käitumisega, nagu suitsiidimõtted või suitsiidikatsed, vt lõik 4.4)	
Närvisüsteemi	Peavalu,	Paresteesia/	Hüpesteesia,	Hüperesteesia	



häired*	pearinglus	düsesteesia, maitsetundlikkuse häired (sh ageusia väga harvadel juhtudel), segasus ja desorientatsioon, unehäired (peamiselt unetus), treemor, vertiigo, somnolentsus	lõhnatundlikkuse häired (sh anosmia), ebatavalised unenäod, koordineerimishäired (sh kõndimishäired, eriti tingitud peeringlusest või vertiigost), krambid, sh <i>grand mal</i> tüüpi hood (vt lõik 4.4), tähelepanuhäired, kõnehäired, amneesia, perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia		
Silma kahjustused*		Nägemishäired, sh diploopia ja ähmane nägemine (eriti KNS reaktsioonide esinemisel, vt lõik 4.4)		Mööduv nägemiskaotus (eriti KNS reaktsioonide esinemisel, vt lõigud 4.4 ja 4.7)	
Kõrva ja labürindi kahjustused*			Tinnitus, kuulmiskahjustus, sh kurtus (tavaliselt pöörduv)		
Südame häired	QT-intervalli pikenemine hüpokaleemiaga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4), südamepekslemine, tahhükardia, kodade virvendusarütmia, stenokardia	Ventrikulaarsed tahhüarütmiaid, minestus (st äge ja lühiajaline teadvuse kaotus)	Määratlemata arütmiaid, <i>torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4). südameseiskus (vt lõik 4.4)	
Vaskulaarsed häired		Vasodilatatsioon	Hüpertensioon, hüpotensioon	Vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hingeldus (sh astmaatilised seisundid)			
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, seedetrakti- ja kõhuvalu, kõhulahtisus	Vähenenud söögiisu ja söömine, kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, gastriit, amülaasi aktiivsuse tõus	Düsfaagia, stomatiit, antibiootikumist tingitud koliit (sh pseudomembraanosne koliit, väga harva seotud ka eluohtlike tüsistustega, vt lõik 4.4)		
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksakahjustus (sh LDH tõus), bilirubiinisalduse tõus,	Ikterus, hepatiit (peamiselt kolestaatiline)	Fulminantne hepatiit, mis võib kujuneda eluohtlikuks	

		gammaglutamüül-transferraasi sisalduse tõus, vere alkaalse fosfataasi tõus		maksa-puudulikkuseks (sh surmaga lõppevad juhud, vt lõik 4.4)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelus, lööve, urtikaaria, naha kuivus		Villilised nahareaktsioonid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermise nekrolüüs (võib olla ka eluohtlik, vt lõik 4.4)	Äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*		Liigesvalu, lihaskrambid	Tendiniit (vt lõik 4.4), lihaskrambid, lihastõmbused, lihasnõrkus	Kõõluserebend (vt lõik 4.4), artriit, lihaskrambid, <i>myasthenia gravis</i> 'e sümptomite ägenemine (vt lõik 4.4)	Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Dehüdratsioon	Neerukahjustus (sh uurealämmastiku ja kreatiniini sisalduse tõus), neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*		Halb enesetunne (eeskätt jõuetus või väsimus), valuga kulgevad seisundid (sh selja-, rinnaku-, vaagna- ja jäsemevalu), higistamine	Tursed		

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

Väga harvadel juhtudel on teiste fluorokinoloonide kasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed, mis võivad ilmneda ka ravi ajal moksifloksatsiiniga: hüpernatreemia, hüperkaltseemia, hemolüütiline aneemia, valgustundlikkusreaktsioonid (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 koos 400 mg moksifloksatsiini suukaudse annusega vähendab ravimi süsteemset biosaadavust enam kui 80%. Aktiivsõe manustamine vahetult pärast suukaudse üleannuse manustamist võib aidata vältida moksifloksatsiini liigset süsteemset imendumist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, kinoloonid, ATC-kood: J01MA14

#### Toimemehhanism

*In vitro* on moksifloksatsiinil toime paljude grampositiivsete ja gramnegatiivsete patogeenide vastu.

Moksifloksatsiini bakteritsiidne toime tuleneb bakteriaalse DNA replikatsiooniks, transkriptsiooniks ja reparatsiooniks vajalike II tüüpi topoisomeraaside (DNA güraasi ja topoisomeraas IV) inhibeerimisest. Tuleb välja, et C8-metoksürühm aitab kaasa toime tugevnemisele ja grampositiivsete bakterite resistentsete mutatsioonide väiksemale selektsioonile võrreldes C8-H-rühmaga. Suure hulga bitsükloamiinasendaja olemasolu C-7 asendis hoiab ära ravimi aktiivse väljapumpamise (*efflux*), mis on seotud teatud grampositiivsete bakterite NorA või *pmrA* 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 ning suureneb anaeroobide *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., ja *Peptostreptococcus* spp. hulk. *Bacteroides fragilis*'e hulk suureneb. Muutused normaliseeruvad 2 nädala jooksul.

#### Resistentsuse mehhanism

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

*In vitro* areneb resistentsus moksifloksatsiini suhtes mitmeastmelise protsessi teel, mis on vahendatud sihtkoha mõlema II tüüpi topoisomeraasi (DNA güraasi ja topoisomeraas IV) mutatsioonide kaudu. Moksifloksatsiin allub halvasti grampositiivsete organismide aktiivse väljapumpamise (*efflux*) mehhanismidele.

Teiste fluorokinoloonidega esineb ristuvat resistentsust. Ent kuna moksifloksatsiin inhibeerib nii topoisomeraas II kui IV võrdse tugevusega, võivad mõned grampositiivsed bakterid olla teiste kinoloonide suhtes resistentsed, kuid moksifloksatsiinile tundlikud.

#### Piirväärtused

EUCAST kliinilised MIK ja disk-difusiooni piirväärtused moksifloksatsiini jaoks (01.01.2014):

Organism	Tundlik	Resistentne
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

Organism	Tundlik	Resistentne
	≥ 24 mm	< 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
	≥ 22 mm	≤ 22 mm
<i>Streptococcus</i> grupid A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
	≥ 18 mm	< 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	≥ 0,5 mg/l
	≥ 25 mm	≤ 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
	≥ 23 mm	< 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
	≥ 20 mm	< 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 MIK jaotustest sõltumatud. Need on kasutamiseks ainult liikide puhul, millele ei ole antud liigispetsiifilist piirväärtust, ning ei ole kasutamiseks liikide puhul, kus interpreteeritavad kriteeriumid on küsitavad.

#### Mikrobioloogiline tundlikkus

Omandatud resistentsuse levimus võib teatud tüvede puhul piirkonniti ja ajaliselt erineda. Järgida tuleb kohalikku teavet resistentsuse kohta, eriti raskeid infektsioone ravides. Vajadusel tuleb küsida spetsialisti arvamust, kui resistentsuse kohalik levimus on selline, et ravimi kasutamine vähemalt teatud tüüpi infektsioonide puhul on küsitav.

Tavaliselt tundlikud liigid
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (metitsilliin-tundlik) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupp B) <i>Streptococcus milleri</i> group* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> ja <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 burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *

<b>Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib kujuneda probleemiks</b>
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliin-resistentne) <sup>+</sup>
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <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 registreeritud kliinilistel näidustustel rahuldavalt demonstreeritud. #ESBL-tootvad tüved on tavaliselt fluorokinolonide suhtes resistentsed +Resistentsuse määr > 50% ühes või enamas riigis

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine ja biosaadavus

Suukaudse manustamise järgselt imendub moksifloksatsiin kiiresti ja peaaegu täielikult. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 91%.

Farmakokineetika on lineaarne üksikannuste vahemikus 50...800 mg ja kuni 600 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul. Pärast 400 mg suukaudse annuse manustamist saavutati maksimaalne kontsentratsioon 3,1 mg/l 0,5...4 tunni jooksul. Maksimaalne ja minimaalne plasmakontsentratsioon tasakaaluseisundis (400 mg üks kord ööpäevas) olid vastavalt 3,2 ja 0,6 mg/l. Tasakaaluseisundis on kontsentratsioon manustamisintervalli jooksul ligikaudu 30% kõrgem kui pärast esimese annuse manustamist.

### Jaotumine

Moksifloksatsiin jaotub kiiresti ekstravaskulaarsesse ruumi; pärast 400 mg annust täheldatakse AUC väärtust 35 m<sup>3</sup>·gh/l. Jaotusruumala (V<sub>ss</sub>) tasakaaluseisundis on ligikaudu 2 l/kg. *In vitro* ja *ex vivo* katsed näitasid, et seondumine plasmavalkudega on sõltumata ravimi kontsentratsioonist ligikaudu 40...42%. Moksifloksatsiin seondub peamiselt seerumi albumiiniga.

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

Kude	Kontsentratsioon	Koe: plasma suhe
Plasma	3,1 mg/l	-
Sülg	3,6 mg/l	0,75...1,3
Villivedelik	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

Kude	Kontsentratsioon	Koe: plasma suhe
Maksillaarsiinus	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>
Naise genitaaltrakt*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* ühekordse 400 mg annuse intravenoosne manustamine

<sup>1</sup> 10 tundi pärast manustamist

<sup>2</sup> seondumata kontsentratsioon

<sup>3</sup> 3...36 tundi pärast annuse manustamist

<sup>4</sup> infusiooni lõpus

### Biotransformatsioon

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

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

### Eritumine

Moksifloksatsiini eliminatsiooni keskmine terminaalne 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% muutumatu kujul, ligikaudu 2,5% M1-na ja ligikaudu 14% M2-na) ja roojaga (ligikaudu 25% muutumatu kujul, ligikaudu 36% M1-na ja M2 ei avastatud).

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

### Eakad ja madala kehakaaluga patsiendid

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

### Neerukahjustus

Moksifloksatsiini farmakokineetilised omadused ei ole neerukahjustusega patsientidel (kaasa arvatud kreatiniini kliirens > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) märkimisväärselt erinevad. Neerufunktsiooni halvenedes suureneb metaboliit M2 (glükuroniid) kontsentratsioon kuni 2,5 korda (kreatiniini kliirensi < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> puhul).

### Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh A, B) seni läbiviidud farmakokineetiliste uuringute põhjal ei ole võimalik kindlaks määrata, kas on erinevusi võrreldes tervete vabatahtlikega.

Maksafunktsiooni langus on seotud kõrgema M1 tasemega plasmas, samas on lähteravimi tase võrreldav tervetel vabatahtlikel täheldatud tasemega. Moksifloksatsiini kasutamise kliiniline kogemus maksafunktsiooni häirega patsientidel on ebapiisav.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Rottidel ja ahvidel on täheldatud toimeid vereloomele (erütrotsüütide ja trombotsüütide arvu vähene

langus). Sarnaselt teistele kinoloonidele on täheldatud hepatotoksilisust (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja vakuoolide degeneratsioon) rottidel, ahvidel ja koertel. Ahvidel ilmnes kesknärvisüsteemi toksilisus (krambid). Need toimed tekkisid ainult pärast moksifloksatsiini suurte annuste manustamist või pikaajalise ravi korral.

Moksifloksatsiin oli sarnaselt teistele kinoloonidele genotoksiline *in vitro* testides bakterite või imetajarakkudega. Kuna neid toimeid võib seletada koostoimega güraasiga bakterites ja kõrgemate kontsentratsioonide puhul koostoimega topoisomeraas II-ga imetajarakkudes, võib oletada, et genotoksilisusel on lüvikontsentratsioon. *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 seevastu pole fototoksilisi ja fotogenotoksilisi omadusi ulatuslike *in vitro* ja *in vivo* uuringute põhjal. Samadel tingimustel teised kinoloonid põhjustasid nimetatud toimeid.

Kõrgetes kontsentratsioonides (inhibeerides südames hilise alaldava kaaliumivoolu kiiret komponenti) võib moksifloksatsiin põhjustada QT-intervalli pikenemist. Toksikoloogilised uuringud koertel näitasid, et suukaudsed annused  $\geq 90$  mg/kg, mille manustamise tulemusena saavutatavad plasmakontsentratsioonid on  $\geq 16$  mg/ml, põhjustavad QT-intervalli pikenemist, kuid mitte arütmiate teket. Alles pärast väga suurte kumulatiivsete intravenoossete annuste manustamist, mis olid rohkem kui 50 korda suuremad inimesel kasutatavast annusest ( $> 300$  mg/kg), mille tulemusena saavutati plasmakontsentratsioonid  $\geq 200$  mg/ml (enam kui 40 korda suurem terapeutilisest tasemest), täheldati pöörduvaid mittefataalseid ventrikulaarseid arütmiaid.

Kinoloonid põhjustavad noorloomadel teadaolevalt kõhrekahjustusi suuremates diartrodiaalsetes liigestes. Väikseim moksifloksatsiini suukaudne annus, mis põhjustab liigesekahjustust noortel koertel, on neli korda suurem maksimaalsest soovitatud terapeutilisest annusest, mis on 400 mg (arvestades kehakaaluks 50 kg) mg/kg baasil; plasmakontsentratsioon on 2...3 korda suurem kui see oleks maksimaalse terapeutilise annuse puhul.

Toksilisuse testides rottidel ja ahvidel (korduv manustamine kuni 6 kuu vältel) ei ilmnenud okulotoksilist riski. Suured suukaudsed annused koertel ( $\geq 60$  mg/kg), mille tulemusena saavutati plasmakontsentratsioonid  $\geq 20$  mg/l, põhjustasid muutusi elektroretinogrammis ja üksikutel juhtudel võrkkestas atroofiat.

Rottide, küülikute ja ahvidega läbi viidud reproduktsiooniuuringud näitavad, et moksifloksatsiin läbib platsentaarbarjääri. Rottide (p.o. ja i.v.) ja ahvidega (p.o.) 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 suurenemist 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 loote kehakaalu langust, prenataalse suremuse tõusu, raseduse kestuse vähest pikenemist ja spontaanse aktiivsuse tõusu mõnedel isastel ja emastel järglastel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Kroskarmelloosnaatrium

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos 6 mPa·s

Makrogool 4000

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

#### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

#### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

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

Blisterpakendid (OPA/Al/PVC-Al fooliumist blistrid): 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Sloveenia

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

845614

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.05.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.10.2019

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2020