

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Floxelan 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: laktoosmonohüdraat.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 68 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Punane, ovaalse kujuga kaksikkumer tablett, millel on surutrükina „MC“ ja mille mõõdud on 17,6 x 8 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).

- äge bakteriaalne sinusiit (adekvaatselt diagnoositud). Floxelan'i võib kasutada ainult juhul, kui selle infektsiooni raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud.
- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemine. Floxelan'i võib kasutada ainult juhul, kui selle infektsiooni raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud.
- 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 monoterapiiana 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. Monoterapiat võib kasutada juhul, kui on võimalik välistada moksifloksatsiinile resistentne *Neisseria gonorrhoea* (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Moksifloksatsiini võib kasutada ravikuuri lõpuleviimiseks esmase intravenoosse moksifloksatsiinravi 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

Täiskasvanud

Soovitav annus on üks 400 mg tablett üks kord ööpäevas.

Neeru-/maksakahjustus

Kerge kuni raske neerufunktsioonihäirega patsientidel või kroonilistel dialüüsipatsientidel (st hemodialüüs) ja pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi korral ei ole vaja annuseid kohandada (rohkem infot 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

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga. Tablette võib manustada sõltumata söögikordadest.

Manustamise kestus

Moksifloksatsiini tuleb kasutada järgmiselt:

- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sh bronhiidi ägenemise puhul: 5...10 päeva;
- haiglaväliselt omandatud kopsupõletiku puhul: 10 päeva;
- ägeda bakteriaalse sinusiidi puhul: 7 päeva;
- seisemiste suguelundite kerge kuni keskmise raskusega põletiku puhul: 14 päeva.

Kliinilistes uuringutes on moksifloksatsiini uuritud kuni 14-päevase ravi jooksul.

Jätkuravi (intravenoossele ravile järgnev suukaudne ravi)

Kliinilistes jätkuraviga uuringutes lülitus enamik patsiente intravenoosselt ravilt üle suukaudsele ravile 4 päeva (olmetekkeline kopsupõletik) või 6 päeva (naha ja nahaaluskoe komplitseeritud infektsioonid) jooksul. Soovitav intravenoosse ja suukaudse ravi kogukestus on olmetekkelise kopsupõletiku puhul 7...14 päeva ning 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 toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 pikenedamist. Seetõttu on moksifloksatsiin vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- kaasasündinud või omandatud QT-intervalli pikenedamine;
- 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 maksafunktsiooni häirega patsientidele (Child Pugh' klass C) ja juhul kui transaminaaside aktiivsuse tõus on 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).

Moksifloksatsiinravist saadavat kasu peab võrdlema hoiatuste ja ettevaatusabinõude lõigus toodud informatsiooniga, seda eriti madala raskusega infektsioonide puhul.

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

Seepärast tohib patsientidel, kellel on aneurüsm perekonnaanamneesis või kellel on diagnoositud juba olemasolev aordianeürüsm ja/või -dissektioon või esinevad muud riskitegurid või -seisundid, fluorokinoloone 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.

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 meelelundid). Mis tahes tõsise kõrvaltoime esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb moksifloksatsiini manustamine kohe lõpetada, patsiendile tuleb soovitada konsulteerida ravimi määranud arstiga nõu saamiseks.

QTc-intervalli pikenedamine ja võimalikud QTc-intervalli pikenedamisega seotud kliinilised seisundid

Moksifloksatsiin pikendab mõnedel patsientidel EKG-s QTc-intervalli. Kliinilistest uuringutest saadud EKG analüüside tulemustel oli moksifloksatsiinist põhjustatud QTc-intervalli pikenedamine $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 1,4% võrreldes algväärtusega.

Kuna naistel on võrreldes meestega pikem QTc-intervalli algväärtus, 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 fluorokinoloone, sh moksifloksatsiini esmakordset kasutamist on täheldatud ülitundlikkust ja allergilisi reaktsioone. Anafülatilised 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 ikterusega, tume uriin, kalduvus veritsustele või hepaatilise entsefalopaatia.

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

Tõsised bulloossed nahareaktsioonid

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

Krampide eelsoodumusega patsiendid

Kinolooneid võivad tekitada krampe. Ettevaatusega peab kasutama KNS häiretega või teiste riskifaktorite esinemisel patsientidel, kellel on eelsoodumus krampide tekkeks või krambiläve alanemiseks. Krampide korral tuleb ravi moksifloksatsiiniga katkestada ja rakendada sobivaid meetmeid.

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 kinolooneid, sealhulgas moksifloksatsiini esimesel manustamisel. Väga harvadel juhtudel on depression 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 kõhulahtisus, sh koliit

Laia toimespektriga antibiootikumide, sh ka moksifloksatsiini kasutamisel on teatatud 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 letaalse koliidini. Seetõttu on oluline arvestada seda diagnoosi patsientidel, kellel moksifloksatsiinravi käigus või pärast seda tekib raske kõhulahtisus. Kui kahtlustatakse AAD-d või AAC-d või see on kindel, tuleb käimasolev antibakteriaalne ravi, sh ka moksifloksatsiinravi lõpetada ning koheselt rakendada 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 kinolooneid ja fluorokinolooneid, kuid teatatud on ka kuni mitu kuud pärast ravi lõpetamist esinenud juhtudest. 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 (jäsmeid) tuleb nõuetekohaselt ravida (nt hoida liikumatuna). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroidide kasutada.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni langusega eakad 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, peab kohe konsulteerima silmaarstiga (vt lõigud 4.7 ja 4.8).

Düsglükeemia

Sarnaselt teistele fluorokinolonidega on ka moksifloksatsiini kasutamisel teatatud vere glükoosisalduse kõrvalekalletest, sh nii hüperglükeemiast kui ka hüperglükeemiast. Ravi ajal moksifloksatsiiniga esines düsglükeemiat enamasti eakatel suhkurtõvega patsientidel, kes said samaaegset ravi suukaudse hüperglükeemilise ainega (nt sulfonüüluurea preparaat) või insuliiniga. Diabeediga patsientidel on soovitatav jälgida hoolikalt vere glükoosisaldust (vt lõik 4.8).

Valgustundlikkusreaktsioonide ennetamine

Kinolonid on põhjustanud patsientidel valgustundlikkusreaktsioone. Uuringud on siiski näidanud, et moksifloksatsiiniga on valgustundlikkuse tekke oht madalam.

Sellest hoolimata tuleb patsientidele moksifloksatsiinravi ajal soovitada vältida UV-kiirgust ning 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.

Galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid

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

Sisemiste suguelundite põletikuga patsiendid

Ravi moksifloksatsiiniga ei soovitata patsientidele, kellel esineb seesmiste suguelundite komplikatsioonidega põletik (nt koos tuboovariaalse või vaagna abstsessiga), ja kelle puhul peetakse vajalikuks intravenooset ravi.

Sisemiste suguelundite põletikku võib põhjustada fluorokinolonile resistentne *Neisseria gonorrhoeae*. Seetõttu tuleb vastavatel juhtudel empiirilisel valitud moksifloksatsiini manustada koos teise sobiva antibiootikumiga (nt tsefalosporiin); 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 moksifloksatsiinravi segada *Mycobacterium* spp kultuuri analüüsi, kuna põhjustab valenegatiivseid tulemusi mükobakterite kasvu pärssimise tõttu.

MRSA infektsiooniga patsiendid

Moksifloksatsiini ei soovitata kasutada metitsilliinresistentsete *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).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed ravimitega

Täiendavat toimet QT-intervalli piknemisele 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);
- antipsühhootikumid (nt fenotiasiinid, pimosiid, sertindool, haloperidool, sultopriid);
- tritsüklilised antidepressandid;
- teatud antimikroobsed ained (sakvinaaviir, sparfloksatsiin, i.v. erütromütsiin, pentamidiin, malaariavastased ained, eriti halofantriin);
- teatud antihistamiinid (terfenadiin, astemisool, misolastiin);
- teised (tsisapriid, i.v. 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, didanosiiini tabletid, sukralfaaf või ravimid, mis sisaldavad rauda või tsinki) ja moksifloksatsiini manustamisevaheline intervall peab olema ligikaudu 6 tundi.

Samaaegne aktiivsõe ja 400 mg moksifloksatsiini suukaudne manustamine takistas ravimi imendumist ja vähendas selle süsteemset bioasaadavust 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 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 põhjutanud 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 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 häiret põhjustab infektsioon või ravi. Ettevaatusabinõuna tuleb 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, probenetsiidi, 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, sh 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 moksifloksatsiinravi 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 käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Sellegipoolest võivad fluorokinoloonid (k.a moksifloksatsiin) kahjustada patsiendi võimet juhtida autot või käsitseda masinaid toime tõttu kesknärvisüsteemile (nt peeringlus; akuutne, mööduv nägemiskaotus; vt lõik 4.8) või ägeda ja lühiajalise teadvuskaotuse tõttu (minestus, vt lõik 4.8). Patsient peab enne autojuhtimist või masinate käsitsemist veenduma, et tema reaktsioonivõime ei ole häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

400 mg moksifloksatsiiniga (suukaudne ja jätkuravi) läbi viidud kliinilistes uuringutes esinenud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on allpool toodud esinemissageduse järgi.

Kõigi kõrvaltoimete esinemissagedus, v.a iiveldus ja kõhulahtisus, 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).

<i>Organsüsteemi klass (MedDRA)</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Väga harv</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Resistentsete bakterite või seente poolt põhjustatud superinfektsioonid, nt suu ja tupe kandidiaas			
<i>Vere ja lümfisüsteemi</i>		Aneemia Leukopeenia(d)		Protrombiini sisalduse tõus/INR

<i>Organsüsteemi klass (MedDRA)</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Väga harv</i>
<i>häired</i>		Neutropeenia Trombotsütopeia Trombotsüteemia Vere eosinofiilia Protrombiini aja pikenemine/INR väärtuse tõus		väärtuse langus Agranulotsütoos
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		Allergiline reaktsioon (vt lõik 4.4)	Anafülaksia, k.a väga harva esinev eluohtlik šokk (vt lõik 4.4) Allergiline turse/angioödeem (k.a kõriturse, mis võib olla eluohtlik, vt lõik 4.4)	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Hüperlipideemia	Hüperglükeemia Hüperurikeemia	Hüpoglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired*</i>		Ärevusreaktsioonid Psühhomotoorne hüperaktiivsus/agiteeritus	Emotsionaalne labiilsus Depressioon (mis väga harva kulmineerub enesevigastusliku käitumiseks, nagu suitsiidi-mõtted või suitsiidikatsed, vt lõik 4.4) Hallutsinatsioonid	Depersonalisatsioon Psühhootilised reaktsioonid (mis võivad kulmineeruda enesevigastusliku käitumisega, nagu suitsiidimõtted või suitsiidikatsed, vt lõik 4.4)
<i>Närvisüsteemi häired*</i>	Peavalu Pearinglus	Paresteesia/düsesteesia Maitsetundlikkuse häired (k.a ageusia väga harvadel juhtudel) Segasus ja desorienteeritus Unehäired (peamiselt unetus) Treemor Vertiigo Somnolentsus	Hüpesteesia Lõhnatundlikkuse häired (k.a anosmia) Ebatavalised unenäod Koordinaatsioonihäired (k.a kõndimishäired, eriti tingitud pearinglusest või vertiigost) Krambid, k.a <i>grand mal</i> krambid (vt lõik 4.4) Tähelepanuvõime langus Kõnehäired Amneesia Perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia	Hüperesteesia
<i>Silma kahjustused*</i>		Nägemishäired, k.a 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)
<i>Kõrva ja labürindi</i>			Tinnitus Kuulmise kahjustus,	

<i>Organsüsteemi klass (MedDRA)</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Väga harv</i>
<i>kahjustused*</i>			sealhulgas kurtus (tavaliselt mööduv)	
<i>Südame häired</i>	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)
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Vasodilatatsioon	Hüpertensioon Hüpotensioon	Vaskuliit
<i>Respiratoorsed rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Düspnoe (k.a astmaatilised seisundid)		
<i>Seedetrakti kahjustused</i>	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 eluohtlike tüsistustega, vt lõik 4.4)	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Transaminaaside aktiivsuse tõus	Maksafunktsiooni häire (k.a LDH suurenemine) Bilirubiini sisalduse tõus Gammaglutamüül-transferaasi sisalduse tõus Vere alkaalse fosfataasi sisalduse tõus	Naha kollasus Hepatiit (peamiselt kolestaatiline)	Fulminantne hepatiit, mis võib kujuneda eluohtlikuks maksa-puudulikkuseks (sh surmaga lõppevad juhud, vt lõik 4.4)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Sügelus Lööve Urtikaaria Naha kuivus		Bulloossed nahareaktsioonid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs (võib olla ka eluohtlik, vt lõik 4.4)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*</i>		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)
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Dehüdratsioon	Neerufunktsiooni häired (k.a vere jääklämmastiku ja	

<i>Organsüsteemi klass (MedDRA)</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Väga harv</i>
			kreatiini sisalduse tõus) Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*</i>		Halb enesetunne (eeskätt jõuetus või väsimus) Valulikud seisundid (k.a seljavalu, 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 meelelundeid (sh sellised kõrvaltoimed nagu kõõlusepõletik, kõõluserebend, artralgia, valu jäsemetes, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mäluhäired, unehäired ning kuulmis-, nägemis-, maitsmis- ja haistmishäired).

Erandjuhtudel on teiste fluorokinoloonide kasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed, mis võivad samuti ilmneda ravi ajal moksifloksatsiiniga: 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 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: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; kinoloonantibiootikumid; 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 vajalike II tüüpi topoisomeraaside (DNA güraas ja topoisomeraas IV) inhibeerimisest. Tuleb välja, et C8-metoksürühm aitab kaasa toime tugevnemisele ja grampositiivsete bakterite resistentsete mutatsioonide vähemale seleksioonile 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 anaeroobide *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp, *Eubacterium* spp ja *Peptostreptococcus* spp hulk. *Bacteroides fragilis* 'e hulk suureneb. Muutused normaliseeruvad 2 nädala jooksul.

Resistentsuse mehhanismid

Need resistentsuse mehhanismid, mis inaktiveerivad penitsilliine, tsefalosporiine, aminoglükosiide, makroliide ja tetratsükliine, ei mõjuta moksifloksatsiini antibakteriaalset aktiivsust. Teised resistentsuse mehhanismid, nagu permeaabluse barjäärid (tavaline *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 II tüüpi topoisomeraasi (DNA güraasi ja topoisomeraas IV) mutatsioonide kaudu. Moksifloksatsiin allub halvasti grampositiivsete bakterite aktiivse väljapumpamise (*efflux*) 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:

<i>Organism</i>	<i>Tundlik</i>	<i>Resistentne</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 ^A mm	> 0,25 mg/l < 25 ^A mm
Koagulaasnegatiivne <i>staphylococci</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 ^A mm	> 0,25 mg/l < 28 ^A mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 ^A mm	> 0,5 mg/l < 22 ^A mm
A-, B-, C-, G-rühma <i>Streptococcus</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 19 ^A mm	> 0,5 mg/l < 19 ^A mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 ^A mm	> 0,125 mg/l < 28 ^A mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 ^A mm	> 0,25 mg/l < 26 ^A mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
<i>Corynebacterium</i> spp	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
Liigist sõltumatud piirväärtused*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 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.

^ANorfloksatsiini disk-difusiooni testi saab kasutada fluorokinolooni resistentsuse skriinimiseks. Norfloksatsiiniline tundlikuks kategoriseeritud isolaadid võib lugeda tundlikeks ka tsiprofloksatsiinile, levofloksatsiinile, moksifloksatsiinile ja ofloksatsiinile. Mittetundlikeks liigitatud isolaate tuleb testida tundlikkuse suhtes üksikainetele.

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.

<u>Tavalised tundlikud liigid</u>
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (metsitsilliin-tundlik) <i>Streptococcus agalactiae</i> (rühm B) <i>Streptococcus milleri</i> rühm* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> ja <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (rühm A) <i>Streptococcus viridans</i> rühm (<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> *
<u>Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib kujuneda probleemiks</u>
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (metsitsilliin-tundlik) ⁺
<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*
<u>Loomupäraselt resistentsed mikroorganismid</u>
<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 m³·gh/l. Jaotusruumala (V_{ss}) 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:

<i>Kude</i>	<i>Kontsentratsioon</i>	<i>Koe:plasma suhe</i>
Plasma	3,1 mg/l	-
Sülg	3,6 mg/l	0,75...1,3
Villivedelik	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
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
Maksillaarsiinus	7,5 mg/kg	2,0
Etmoidaalsiinus	8,2 mg/kg	2,1
Ninapolüübid	9,1 mg/kg	2,6
Interstitsiaalne vedelik	1,0 ² mg/l	0,8...1,4 ^{2,3}
Naiste genitaaltrakt*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

*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.

Neerukahjustus

Moksifloksatsiini farmakokineetilised omadused ei ole neerupuudulikkusega patsientidel (kaasa arvatud kreatiniini kliirens >20 ml/min/1,73 m²) märkimisväärselt erinevad. Neerufunktsiooni nõrgenedes tõuseb metaboliit M2 (glükuroniid) kontsentratsioon kuni 2,5-kordseks (kreatiniini kliirensiga <30 ml/min/1,73 m²).

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh' A, B) seni läbiviidud 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 teiste kinoloonidega 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 teiste kinoloonidega 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 initsiatsioonipromotsiooniuuringus.

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 neid toimeid.

Suurtes kontsentratsioonides võib moksifloksatsiin inhibeerida südames kaaliumi ainevahetus ning põhjustada seeläbi QT-intervalli pikenemist. Toksikoloogilised uuringud koertel näitasid, et suukaudsed annused ≥ 90 mg/kg annavad plasmakontsentratsioonid ≥ 16 mg/ml ja põhjustavad QT-intervalli pikenemise, 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), kus saadi plasmakontsentratsiooniks ≥ 200 mg/ml (enam kui 40 korda suurem 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 suurem maksimaalsest soovitatud terapeutilisest annusest, mis on 400 mg (arvestades kehakaaluks 50 kg) mg/kg põhjal; plasmakontsentratsioon on 2...3 korda suurem kui see oleks maksimaalse terapeutilise annuse juures.

Toksilisuse testides rottidel ja ahvidel (korduv manustamine kuni 6 kuud) ei ilmnunud okulotoksilist riski. Suured suukaudsed annused koertel (≥ 60 mg/kg), mis viisid plasmakontsentratsioonini ≥ 20 mg/l, põhjustasid muutusi elektretinogrammis ja üksikudel juhtudel reetina atroofiat.

Rottidel, küülikutel ja ahvidel läbi viidud reproduktiiviuuringud 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 lüüsiamba ja roiete vääringute 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 põhjal) võrreldes inimese terapeutilise annusega põhjustasid rottidel langenud lootekaalu, prenataalse suremuse tõusu, raseduse kestuse vähest pikenedust ning spontaanse aktiivsuse tõusu mõnedel isastel ja emastel järglastel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)

Laktoosmonohüdraat 230

Naatriumkroskarmelloos (E 468)

Magneesiumstearaat (E 470b)

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos (E 464)

Makrogool (E 1521)

Titaandioksiid (E 171)

Punane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blistritesse pakendatud tabletid.

Pakendi suurused: 5, 7, 10, 50, 70, 80 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street

3011 Limassol

Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBER

975518

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2019