

PRODUKRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Moxifloxacin Orion 400 mg/250 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 flaska på 250 ml innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid).

1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, gulgrön lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Moxifloxacin är indicerat vid behandling av:

- samhällsförvärd pneumoni (CAP)
- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSSI).

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

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 400 mg moxifloxacin, givet som infusion en gång dagligen.

Initial intravenös infusionsbehandling kan följas av oral behandling med moxifloxacin 400 mg tabletter, när detta är kliniskt indicerat.

I kliniska prövningar bytte de flesta av patienterna till oral behandling inom 4 dagar (CAP) eller 6 dagar (cSSSI). Den rekommenderade totala behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7–14 dagar vid CAP och 7–21 dagar vid (cSSSI)

Nedsatt njur-/leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med milt till gravt nedsatt njurfunktion eller till patienter med kronisk dialys d.v.s. hemodialys och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (se vidare avsnitt 5.2). Data för behandling av patienter med nedsatt leverfunktion är otillräcklig (se avsnitt 4.3).

Andra särskilda patientgrupper

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

Pediatrisk population

Moxifloxacin är kontraindicerat för barn och växande ungdomar. Effekt och säkerhet för behandling med moxifloxacin av barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För intravenöst bruk, **konstant infusion under 60 minuter** (se avsnitt 4.4).

Om så krävs kan infusionsvätskan administreras via flervägsran, samtidigt med kompatibel infusionslösning (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot moxifloxacin eller andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- patienter yngre än 18 år
- patienter med tidigare tendinit och/eller senruptur relaterad till kinolonbehandling.

Både i prekliniska och humana studier har förändringar i hjärtats elektrofysiologi (QT-förlängning) observerats efter exponering för moxifloxacin. Av säkerhetsskäl är moxifloxacin därför kontraindicerat för patienter med:

- kongenital eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- elektrolytstörningar, särskilt icke korrigerad hypokalemi
- kliniskt relevant bradykardi
- kliniskt relevant hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare
- tidigare känd symtomatisk arytm.

Moxifloxacin ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (se även avsnitt 4.5).

På grund av begränsad erfarenhet är moxifloxacin också kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (Child–Pugh C) och till patienter med transaminasstegring till > 5 gånger övre normalvärdet.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av moxifloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon och fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med moxifloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

Nytan av moxifloxacinbehandling ska vägas mot informationen i detta avsnitt, framför allt vid mindre allvarliga infektioner.

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Moxifloxacin ska sättas ut omedelbart vid

första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

Förlängning av QTc-intervallet och kliniska tillstånd som är potentiellt relaterade till QTc-förlängning

Moxifloxacin har visat sig kunna förlänga QTc-intervallet i elektrokardiogrammet hos vissa patienter. Graden av QT-förlängning kan öka med ökade plasmakoncentrationer på grund av snabb intravenös infusion. Därför ska infusionstiden inte vara kortare än de rekommenderade 60 minuterna och den intravenösa dosen på 400 mg en gång per dag ska inte överskridas. För mer detaljer se nedanstående samt avsnitt 4.3 och 4.5.

Behandling med moxifloxacin ska avslutas om det under behandlingen uppkommer tecken eller symtom som kan vara relaterade till hjärtarytmi, med eller utan EKG-fynd.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan predisponera för hjärtarytmier (t.ex. akut myokardiell ischemi), eftersom de kan ha en ökad risk för ventrikulär arytm (inkluderande torsades de pointes) och hjärtstillestånd. Se även avsnitt 4.3 och 4.5.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. Se även avsnitt 4.3 och 4.5.

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som associerats med klinisk signifikant bradykardi. Se även avsnitt 4.3.

Kvinnliga patienter och äldre patienter kan vara mer känsliga för effekten av läkemedel som ger QT-förlängning såsom moxifloxacin och därför krävs speciell försiktighet.

Aortaaneurysm och -dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom, eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar:

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers–Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasu arterit, jättecellsartrit, käänd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider

Vid plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller utveckling av ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

Överkänslighet/allergiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin, efter första administreringstillfället. Anafylaktisk reaktion kan leda till livshotande chock, i vissa fall redan i samband med första administreringstillfället. Vid allvarlig allergisk reaktion ska moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig akutbehandling (till exempel chockterapi) sättas in.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom som orsakas av en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion i samband med sammandragning av kransartärerna och som kan leda till hjärtinfarkt.

Allvarliga leversjukdomar

Fall av fulminant hepatit, vilket kan leda till leversvikt (inklusive dödsfall), har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådas att ta kontakt med sin läkare innan behandlingen fortsätter om det uppkommer tecken eller symtom på fulminant leversjukdom såsom snabbt utvecklad asteni med gulst, mörk urin, blödningstendenser eller hepatisk encefalopati.

Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN: också känt som Lyells syndrom), Stevens–Johnsons syndrom (SJS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid moxifloxacinbehandling (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noggrant. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder, ska behandling med moxifloxacin avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos eller DRESS under användning av moxifloxacin, ska behandling med moxifloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

Patienter predisponerade för kramper

Kinoloner är kända för att kunna utlösa kramper. Moxifloxacin bör användas med försiktighet till patienter med CNS-störningar eller andra riskfaktorer vilka kan predisponera för kramper eller medföra sänkt kramptröskel. Vid krampanfall ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtagas.

Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med moxifloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Psyksiska reaktioner

Psyksiska reaktioner kan förekomma redan efter första administreringen av kinoloner, inklusive moxifloxacin. I väldigt sällsynta fall har depression eller psykiska reaktioner lett till självmordstankar och självskadande beteende som t.ex. självmordsförsök (se avsnitt 4.8). Om patienten utvecklar dessa reaktioner, ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtagas. Försiktighet rekommenderas om moxifloxacin ska användas till psykotiska patienter eller patienter med psykisk sjukdom i anamnesen.

Antibiotikarelaterad diarré inklusive kolit

Antibiotikarelaterad diarré (AAD) och antibiotikarelaterad kolit (AAC), inklusive pseudomembranös kolit och *Clostridium difficile*-relaterad diarré har rapporterats i samband med användning av bredspektrumantibiotika inklusive moxifloxacin och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under eller efter moxifloxacin-behandling. Om AAD eller AAC misstänks eller bekräftas, ska pågående antibiotikabehandling, inklusive moxifloxacin, sättas ut och lämplig åtgärd vidtagas omedelbart. Lämplig infektionskontroll för att förhindra spridning bör dessutom vidtagas. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade hos patienter som utvecklar svår diarré.

Patienter med *myasthenia gravis*

Moxifloxacin ska användas med försiktighet hos patienter med *myasthenia gravis*, eftersom symtomen kan förvärras.

Seninflammation och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Äldre patienter som har nedsatt njurfunktion och saknar förmåga att inta tillräckligt med vätska ska använda moxifloxacin med försiktighet, eftersom dehydrering kan öka risken för njursvikt.

Synrubbningar

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

Dysglykemi

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

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

Förebyggande av fotosensitivitetsreaktioner

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

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

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

Inflammation i den peri-arteriella vävnaden

Moxifloxacin infusionsvätska, lösning, är endast avsett att ges som intravenös infusion. Intra-arteriell administrering ska undvikas, eftersom prekliniska studier visade att denna administreringsväg orsakade inflammation i den peri-arteriella vävnaden.

Patienter med speciell cSSSI

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

Påverkan på biologiska tester

Moxifloxacinbehandling kan störa odlingsprov för *Mycobacterium* spp, genom suppression av mykobakteriell tillväxt, vilket orsakar falska negativa svar i prover som tagits från patienter som behandlas med moxifloxacin.

Patienter med MRSA-infektion

Moxifloxacin rekommenderas inte för behandling av MRSA-infektioner. Vid fall av misstänkta eller bekräftade MRSA-infektioner, ska behandling med lämpligt antibakteriellt medel påbörjas (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel

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

- antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neuroleptika (t.ex. fentiazinderviat, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliska antidepressiva medel

- vissa antimikrobiella medel (sakvinavir, sparfloxacin, erytromycin IV, pentamidin, antimalariamedel särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andra (cisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

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

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

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

Förändringar i INR

Ett stort antal fall med ökad aktivitet hos perorala antikoagulantia har rapporterats hos patienter som har fått antibakteriella medel, speciellt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Graden av infektion och inflammation, ålder och allmäntillstånd förefaller vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller dess behandling som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tätare kontroller av INR kan göras som försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt ska den perorala antikoagulationsdosen justeras.

Kliniska studier har visat att det inte föreligger några interaktioner vid samtidig medicinering med moxifloxacin och följande läkemedel: ranitidin, probenecid, orala antikonceptionella medel, kalciumtillskott, parenteralt administrerat morfin, teofyllin, ciklosporin eller itrakonazol.

Detta överensstämmer med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P-450-enzymen varför en metabolisk interaktion via cytokrom P-450-enzymen är osannolik.

Interaktion med mat

Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. På grund av den experimentella risken för skada orsakad av fluorokinoloner på vikt bärande brosk hos omogna djur och reversibla ledskador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns ingen data tillgänglig hos ammande kvinnor. Prekliniska data visar att små mängder av moxifloxacin utsöndras i mjölk. I avsaknad av humandata och på grund av den experimentella risken för skada på viktbar brosk hos omogna djur orsakad av fluorokinoloner, är amning kontraindicerad vid behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Hos patienter kan dock fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin, resultera i minskad förmåga att framföra fordon eller hantera maskiner p.g.a. CNS-reaktioner (t.ex. yrsel, akut övergående synförlust, se avsnitt 4.8) eller akut och kortvarig medvetandeförlust (synkope, se avsnitt 4.8). Patienter bör därför rådas att iaktta hur de reagerar på moxifloxacin innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar observerade i kliniska studier och som härrör från rapporter efter godkännande för försäljning med moxifloxacin 400 mg administrerat dagligen genom intravenös eller oral administreringsväg (enbart intravenös, sekventiell (IV/oral) och oral administrering) redovisas efter frekvens i tabellen nedan:

Bortsett från illamående och diarré observerades samtliga biverkningar i frekvenser < 3 %.

Organ-system (MedDRA)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Superinfektion beroende på resistent bakterie eller svamp, t.ex. oral eller vaginal candidainfektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi, leukopeni(er), neutropeni, trombocytopeni, trombocytemi, blodeosinofili, förlängd protrombintid/ förhöjt INR		Förhöjd protrombinnivå/ sänkt INR, agranulocytos, pancytopeni	

Organ-system (MedDRA)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immun-systemet		Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4), allergiskt ödem/ angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4)		
Endokrina systemet				Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition		Hyperlipidemi	Hyperglykemi, hyperurikemi	Hypoglykemi, hypoglykemisk koma	
Psykiatriska tillstånd*		Ångest, psykomotorisk hyperaktivitet/ agitation	Emotionell labilitet, depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmords-föreställningar/-tankar eller självmords-försök, se avsnitt 4.4), hallucinationer, delirium	Depersonalisation, psykotisk reaktion (kan leda till självskadande beteende, såsom självmords-föreställningar/-tankar eller självmords-försök, se avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet *	Huvudvärk, yrsel	Par- och dysestesi, smakförändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall), konfusion och desorientering, sömnstörningar, (fr.a. sömnlöshet), darrningar, svindel, somnolens	Hypoestesi, förändrat luktsinne (inkl. anosmi), onormala drömmar, störd koordinations-förmåga (inkl. gångsvårigheter, särskilt beroende på yrsel eller svindel), kramper inkl. grand mal-kramper (se avsnitt 4.4), uppmärksam-	Hyperestesi	

Organ-system (MedDRA)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			hetsstörning, talrubbingar, amnesi, perifer neuropati och polyneuropati		
Ögon*		Synstörningar inkl. dubbelseende och grumlig syn (speciellt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4)	Fotofobi	Övergående synförlust (särskilt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4 och 4.7), uveit och bilateral akut iris-transillumination (se avsnitt 4.4)	
Öron och balansorgan*			Tinnitus, nedsatt hörsel inkl. dövhet (oftast reversibel)		
Hjärtat**	QT-förlängning hos patienter med hypokalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4)	QT-förlängning (se avsnitt 4.4), palpitationer, takykardi, förmaksflimmer, angina pectoris	Ventrikulär takyarytmi, synkope (d.v.s. akut och kortvarig medvetandeförlust)	Ospecifika arytmier, torsades de pointes (se avsnitt 4.4), hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4)	Kounis syndrom
Blodkärl**		Vasodilatation	Hypertoni, hypotoni	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)			
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, gastro-intestinala smärtor och buksmärtor, diarré	Minskad aptit och minskat födointag, förstoppning, dyspepsi, flatulens, gastrit, förhöjt amylas	Dysfagi, stomatit antibiotika-relaterad kolit (inkl. pseudo-membranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4)		

Organ-system (MedDRA)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar	Förhöjda trans- aminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH), förhöjt bilirubin, förhöjt gamma- glutamyl- transferas, förhöjda alkalinfosfatas- värden i blodet	Ikterus, hepatit (fr.a. kolestatisk)	Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad		Klåda, hudrodnad, urtikaria, torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens– Johnsons syndrom eller toxisk epidermal- nekrolys (kan vara livshotande, se avsnitt 4.4)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedels- reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedels- utslag, fotosensitivi- tetsreaktioner (se avsnitt 4.4)
Muskulo- skeletala systemet och bindväv*		Artralgi, myalgi	Tendinit (se avsnitt 4.4), muskelkramp, muskelryckning, muskelsvaghet	Senruptur (se avsnitt 4.4), artrit, muskelstelhet, exacerbation av symtom på <i>myasthenia gravis</i> (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin), njursvikt (se avsnitt 4.4)		

Organ-system (MedDRA)	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Reaktion vid injektion- eller infusions- stället	Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet), smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna), svettning, (trombo)-flebit vid infusionsstället	Ödem		

* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symtom [inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och självmordstankar], försämrat minne och koncentrationsförmåga och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

** Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har en högre frekvenskategori i subgruppen IV behandlade patienter med eller utan efterföljande oral terapi:

Vanliga:	Förhöjt gamma-glutamyl-transferas
Mindre vanliga:	Ventrikulär takyarytmi, hypotension, ödem, antibiotikarelaterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit i mycket sällsynta fall associerade med livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4), kramper inkl. grand mal kramper (se avsnitt 4.4), hallucinationer, nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin), njursvikt (se avsnitt 4.4)

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi. Dessa biverkningar kan därför förväntas förekomma även vid moxifloxacinbehandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Inga specifika motåtgärder rekommenderas efter eventuell överdosing. Vid överdosing ska symtomatisk behandling ges. EKG-monitorering ska påbörjas, pga. risken för förlängning av QT-intervallet. Samtidig administrering av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin, givet oralt eller intravenöst, reducerar läkemedlets systemiska tillgänglighet med mer än 80 % respektive 20 %. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftigt ökad systemexponering av moxifloxacin vid oral överdosing.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Fluorokinoloner, ATC kod: J01MA14

Verkningsmekanism

Moxifloxacin inhiberar bakteriell typ II topoisomeras (DNA gyras och topoisomeras IV), vilka behövs för bakteriell DNA-replikation, transkription, och reparation.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska effekter

Fluorokinoloner uppvisar en koncentrationsberoende avdödning av bakterier. Farmakodynamiska studier med fluorokinoloner på infekterade djur och i kliniska prövningar hos människa antyder att den primära bestämningsfaktorn för effekt är kvoten av AUC_{24}/MIC .

Resistensmekanism

Resistens mot fluorokinoloner kan uppkomma genom mutationer i DNA gyras och topoisomeras IV. Andra mekanismer kan inkludera överuttryck av effluxpumpar, oögenomtränglighet och proteinmedierat skydd på DNA gyras. Korsresistens ska förväntas mellan moxifloxacin och andra fluorokinoloner.

Aktiviteten av moxifloxacin påverkas inte av resistensmekanismer som är specifika för antibakteriella medel av andra klasser.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för moxifloxacin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Mikrobiologisk känslighet

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, framför allt vid behandling av allvarliga

infektioner. Expertråd bör inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid vissa infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupp B) <i>Streptococcus milleri</i> grupp (S. <i>anginosus</i> , S. <i>constellatus</i> and S. <i>intermedius</i>)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupp A) <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen (S. <i>viridans</i> , S. <i>mutans</i> , S. <i>mitis</i> , S. <i>sanguinis</i> , S. <i>salivarius</i> , S. <i>thermophilus</i>)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Prevotella</i> spp.*
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnettii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Naturligt resistenta arter
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Aktivitet har tillfredsställande visats i kliniska studier. + Meticillinresistent S. <i>aureus</i> har en hög sannolikhet för att vara resistent mot fluorokinoloner. Moxifloxacin-resistensfrekvens > 50% har rapporterats för meticillinresistent S. <i>aureus</i> . # ESBL-producerande stammar är vanligen också resistenta mot fluorokinoloner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och biotillgänglighet

Efter en enstaka intravenös infusion om 400 mg given under 1 timme observerades en högsta plasmakoncentration på ungefär 4,1 mg/l vid slutet av infusionstiden. Detta motsvarar i medeltal en ökning på ungefär 26 % av de plasmakoncentrationer som setts vid oral administrering (3,1 mg/l).

AUC-värdet på cirka 39 mg·h/l efter intravenös administrering är endast något högre än det värde som uppmätts efter oral administrering (35 mg·h/l), i överensstämmelse med den absoluta biotillgängligheten på cirka 91 %.

Med avseende på ålder eller kön, krävs ingen dosjustering till patienter som behandlas med moxifloxacin intravenöst.

Farmakokinetiken är linjär i intervallet 50–1 200 mg som oral engångsdos, intravenöst upp till 600 mg som engångsdos och upp till 600 mg intravenöst en gång dagligen under 10 dagar.

Distribution

Moxifloxacin distribueras snabbt till extravaskulär vävnad. Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) är cirka 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-experiment visar på en proteinbindningsgrad på ungefär 40–42 % oberoende på läkemedlets koncentration. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

Högst koncentration på 5,4 mg/kg och 20,7 mg/l (geometriskt medelvärde) uppnåddes i bronkialslemhinnan respektive epitelvätskan 2,2 timmar efter en oral dos. Den motsvarande högsta koncentrationen i alveolmakrofager uppgick till 56,7 mg/kg. I blåsvätska från hud sågs koncentrationer på 1,75 mg/ml 10 timmar efter intravenös administrering. Tidsprofilen för fritt läkemedel i den interstitiella vätskan var likartad den i plasma, med högsta koncentration av fritt läkemedel 1,0 mg/l (geometriskt medelvärde) ungefär 1,8 timmar efter en intravenös dos.

Metabolism

Moxifloxacin genomgår Fas II-biotransformation och utsöndras via urin (cirka 40 %) och galla/faeces (cirka 60 %) som oförändrat läkemedel liksom i form av en sulfatförening (M1) och en glukuronid (M2). M1 och M2 är de enda relevanta metaboliterna hos människa och båda är mikrobiologiskt inaktiva.

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

Eliminering

Moxifloxacin elimineras från plasma med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 12 timmar. Total genomsnittligt clearance efter en 400 mg dos varierar mellan 179 och 246 ml/min. Efter 400 mg intravenös infusion återfanns cirka 22 % av oförändrat läkemedel i urinen och cirka 26 % i faeces. Återvinning av dosen (oförändrat läkemedel och metaboliter) var totalt cirka 98 % efter en intravenös administrering av läkemedlet. Renal clearance uppgick till cirka 24–53 ml/min vilket talar för en partiell tubulär reabsorption av läkemedlet. Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte renal clearance för modersubstansen.

Nedsatt njurfunktion

Moxifloxacins farmakokinetik förändras inte signifikant av nedsatt njurfunktion (inkl. kreatininclearance > 20 ml/min/1,73 m²). Vid nedsatt njurfunktion, ökar koncentrationen av M2-metaboliten (glukuronid) med en faktor av upp till 2,5 (med kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska studier gjorda på patienter med nedsatt leverfunktion (Child–Pugh A, B) kunde inte visa om det föreligger några skillnader jämfört med friska försökspersoner. Nedsatt leverfunktion var associerat med högre exponering för M1 i plasma, medan exponering för oförändrat läkemedel var

jämförbar med den hos friska försökspersoner. Än så länge saknas tillräcklig erfarenhet av klinisk användning av moxifloxacin till patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I konventionella studier med upprepad dosering visade moxifloxacin hematologisk och hepatisk toxicitet hos gnagare och icke-gnagare. Toxiska effekter på CNS observerades hos apor. Dessa effekter inträffade efter administrering av höga doser av moxifloxacin eller efter lång tids behandling.

Hos hundar gav höga orala doser (≥ 60 mg/kg) med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 20 mg/l upphov till förändringar i elektroretinogram och i enstaka fall atrofi av retina.

Efter intravenös administrering var tecken på systemisk toxicitet mest uttalade när moxifloxacin gavs som bolusinjektion (45 mg/kg) men kunde inte observeras när moxifloxacin (40 mg/kg) gavs som långsam infusion under 50 minuter.

Efter intraarteriell injektion uppstod inflammatoriska förändringar som involverade de periarteriella mjukvävnaderna. Detta indikerar att intraarteriell administrering av moxifloxacin ska undvikas.

Moxifloxacin har visats vara genotoxiskt i *in vitro*-test med bakterier eller celler från däggdjur. I *in vivo*-test har inga fynd noterats som talar för genotoxicitet trots att mycket höga doser moxifloxacin använts. Moxifloxacin var inte karcinogent i en initiation-promotion-studie på råttor.

I *in vitro* visade moxifloxacin hjärt-elektrofysiologiska egenskaper som kan orsaka förlängning av QT-intervallet, speciellt vid höga koncentrationer.

Efter intravenös administrering av moxifloxacin till hund (30 mg/kg givet som infusion under 15, 30 eller 60 minuter) var graden av QT-förlängning klart beroende på infusionshastigheten, d.v.s. ju kortare infusionstid desto mer uttalad förlängning av QT-intervallet. Ingen förlängning av QT-intervallet kunde iakttagas när dosen 30 mg/kg infunderades under 60 minuter.

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

Kinoloner inklusive moxifloxacin är kända för att orsaka broskskador i de större rörliga lederna på växande djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Följande lösningar ska *inte* ges samtidigt med moxifloxacin, infusionsvätska, lösning:
Natriumvätekarbonatlösning 4,2 % och 8,4 %.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Lösningen ska användas omedelbart efter öppnandet och/eller spädning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad glasflaska (typ 2) med en bromobutylgummipropp och aluminium snäpplock. 250 ml-flaskan finns i förpackningar med 1 flaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.

Moxifloxacin 400 mg infusionsvätska kan ges samtidigt med följande infusionsvätskor:

Vatten för injektionsvätskor, Natriumklorid 0,9 %/ 10 %/ 20 %, Natriumklorid 1 molar, Glukos 5 %/ 10 %/ 40 %, Ringers lösning, Sammansatta natriumlaktatlösningar (Hartmanns lösning, Ringer-Lactat lösning).

Moxifloxacin 400 mg infusionsvätska, lösning ska ej ges samtidigt med andra läkemedel.

Använd inte lösningen om den innehåller några synliga partiklar eller om lösningen är grumlig.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52326

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-12-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-07-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-15