

 9. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Moxifloxacin ”Fresenius Kabi”, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28671

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Moxifloxacin ”Fresenius Kabi”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 flaske eller pose med 250 ml indeholder 400 mg moxifloxacin (som hydrochlorid).

 1 ml indeholder 1,6 mg moxifloxacin (som hydrochlorid).

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

 250 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 54,4 mmol natrium.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Infusionsvæske, opløsning.

 Klar gul opløsning.

 Opløsningens pH er mellem 5,0 og 6,0.

 Opløsningens osmolalitet er 260-330 mOsm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Moxifloxacin ”Fresenius Kabi” er indiceret til behandling af:

* Samfundserhvervet pneumoni (CAP)
* Komplicerede infektioner i hud og blødt væv (cSSSI)

 Moxifloxacin må kun anvendes, hvis det ikke anses for hensigtsmæssigt at anvende andre antibiotika, der sædvanligvis anbefales til behandling af disse infektioner.

 Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibiotika.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 400 mg moxifloxacin indgivet som infusion én gang daglig.

Indledende intravenøs behandling kan efterfølges af oral behandling med 400 mg moxifloxacin tabletter, når det er klinisk indiceret.

I kliniske studier skiftede de fleste patienter til oral behandling inden for 4 dage (CAP) eller 6 dage (cSSSI). Den anbefalede samlede behandlingsvarighed for intravenøs og oral behandling er 7-14 dage for CAP og 7-21 dage for cSSSI.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med let til svært nedsat nyrefunktion eller til patienter i kronisk dialyse, dvs. hæmodialyse og kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (se pkt. 5.2 for flere detaljer).

Der er utilstrækkelige data vedrørende patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Andre specielle patientgrupper

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre og til patienter med lav kropsvægt.

Pædiatrisk population

Moxifloxacin er kontraindiceret til børn og unge i voksealderen. Effekt og sikkerhed ved brug af moxifloxacin til børn og unge er ikke undersøgt (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3).

Administration

Til intravenøs brug: **konstant infusion over 60 minutter** (se også pkt. 4.4).

Hvis det er medicinsk indiceret, kan infusionsopløsningen administreres via en 3-vejshane sammen med kompatible infusionsopløsninger (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for moxifloxacin, andre quinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
* Patienter under 18 år.
* Patienter med tidligere senesygdom/-lidelse relateret til quinolonbehandling.

 Såvel i prækliniske undersøgelser som i undersøgelser på mennesker er der efter udsættelse for moxifloxacin observeret ændringer i hjertets elektrofysiologi i form af forlænget QT-interval. Af hensyn til sikkerheden ved anvendelsen af lægemidlet er moxifloxacin derfor kontraindiceret ved:

* Medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
* Elektrolytforstyrrelser, specielt ukorrigeret hypokaliæmi
* Klinisk relevant bradykardi
* Klinisk relevant hjertesvigt med nedsat venstre ventriukulær uddrivningsfraktion
* Tidligere anamnese med symptomatiske arytmier

 Moxifloxacin bør ikke anvendes sammen med andre lægemidler der forlænger QT-intervallet (se også pkt. 4.5).

 Grundet begrænsede kliniske data er moxifloxacin også kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) og til patienter med stigning i transaminaser > 5 gange øvre normalværdi (ULN).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Anvendelsen af moxifloxacin bør undgås hos patienter, der tidligere har oplevet alvorlige bivirkninger, når de brugte præparater, der indeholdt quinolon eller fluoroquinolon (se pkt. 4.8). Behandling af disse patienter med moxifloxacin bør kun påbegyndes, hvis der ikke findes alternative behandlingsmuligheder, og efter en nøje vurdering af benefit/risk-forholdet (se også pkt. 4.3).

Aortaaneurisme og -dissektion samt hjerteklapinsufficiens

Der er i epidemiologiske studier rapporteret en øget risiko for aortaaneurisme og -dissektion, især hos ældre patienter og for aortaklap- og mitralklapinsufficiens efter indtagelse af fluorquinoloner. Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder tilfælde med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere af hjerteklapperne hos patienter, der får fluoroquinoloner (se pkt. 4.8).

Derfor bør fluorquinoloner kun anvendes efter en grundig vurdering af benefit/risk-forholdet og efter overvejelse af andre terapeutiske muligheder hos patienter med en familieanamnese med aneurismer eller medfødt hjerteklapsygdom og hos patienter med tidligere diagnosticeret aortaaneurisme og/eller aortadissektion eller hjerteklapsygdom eller ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer eller tilstande, der prædisponerer

* for både aortaaneurisme og -dissektion og hjerteklapinsufficiens (f.eks. bindevævssygdomme såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behcets sygdom, hypertension, reumatoid artritis) eller.
* for aortaaneurisme og -dissektion (f.eks. vaskulære sygdomme såsom Takayasu arteritis eller kæmpecelle arteritis eller kendt aterosklerose eller Sjögrens syndrom) eller
* for hjerteklapinsufficiens (f.eks. infektiøs endokarditis).

Risikoen for aortaaneurisme og -dissektion og ruptur heraf kan også være forhøjet hos patienter, der samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

I tilfælde af pludselige smerter i maven, brystet eller ryggen bør patienterne rådes til at tage på skadestuen øjeblikkeligt.

Patienterne skal rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af akut dyspnø, nyt tilfælde af hjertebanken eller ved udvikling af ødem i abdomen eller underekstremiteterne.

Fordelen ved moxifloxacinbehandling, specielt ved mindre alvorlige infektioner, bør vejes op imod oplysningerne i afsnittet om advarsler og forsigtighedsregler.

Forlængelse af QTc-intervallet samt kliniske tilstande relateret til potentiel QTc-forlængelse

Moxifloxacin har vist at kunne forlænge QTc-intervallet på elektrokardiogrammet hos nogle patienter. Størrelsen af QT-forlængelsen kan øges med øgede plasmakoncentrationer som følge af en hurtig intravenøs infusion. Derfor bør varigheden af infusionen ikke være mindre end de anbefalede 60 minutter og den intravenøse dosis på 400 mg/dagligt bør ikke overskrides. For flere detaljer se nedenfor samt pkt. 4.3 og 4.5.

Behandling med moxifloxacin bør stoppes, hvis der opstår tegn og symptomer, både med og uden EKG-fund, der kan relateres til hjertearytmier under behandlingen.

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed til patienter, der er disponeret for hjertearytmier (f.eks. akut myokardieiskæmi), fordi de kan have en øget risiko for at udvikle ventrkulære arytmier (inkl. torsades de pointes) og hjertestop. Se også pkt. 4.3 og 4.5.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tager medicin, der kan reducere kaliumkoncentrationen i blodet. Se også pkt. 4.3 og 4.5.

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed til patienter, der tager medicin, som er associeret med klinisk signifikant bradykardi. Se også pkt. 4.3.

Kvindelige patienter og ældre patienter kan være mere følsomme over for virkningen af QTc-forlængende lægemidler såsom moxifloxacin, og derfor bør der udvises særlig forsigtighed.

Langvarige, invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger

Meget sjældne tilfælde af langvarige (fortsætter i måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker forskellige, nogle gange flere, kropssystemer (det muskuloskeletale system, nervesystemet, psyken og sanseorganer) er blevet rapporteret hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner, uanset alder og præeksisterende risikofaktorer. Moxifloxacin skal omgående seponeres ved de første tegn eller symptomer på en alvorlig bivirkning, og patienterne skal rådes til at kontakte deres ordinerende læge for rådgivning.

Overfølsomhed/allergiske reaktioner

Overfølsomhedsreaktioner og allergiske reaktioner er blevet rapporteret for fluorquinoloner inklusive moxifloxacin efter første administration. Anafylaktiske reaktioner kan udvikle sig til livstruende shock, selv efter første administration. I tilfælde af kliniske manifestationer af svære overfølsomhedsreaktioner bør moxifloxacin seponeres, og passende behandling iværksættes (f.eks. behandling af shock).

Alvorlig leversygdom

Tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til leversvigt (inklusive fatale tilfælde), er set ved brug af moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at kontakte deres læge inden behandlingen fortsættes, hvis tegn og symptomer af fulminant hepatitis udvikler sig såsom hurtigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati.

Test/undersøgelse af leverfunktionen bør udføres ved tegn på nedsat leverfunktion.

 Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret svære kutane bivirkninger (SCARs) med moxifloxacin, herunder toksisk epidermal nekrolyse (TEN: også kendt som Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige (se pkt. 4.8). Ved ordineringen bør patienten gøres opmærksom på tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner og monitoreres tæt. Moxifloxacin skal straks seponeres, hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har udviklet en alvorlig bivirkning, såsom SJS, TEN, AGEP eller DRESS, der skyldes anvendelse af moxifloxacin, må behandlingen med moxifloxacin ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Patienter, der er disponeret for krampeanfald

Quinoloner vides at kunne udløse krampeanfald. Skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med CNS-lidelser, eller ved andre risikofaktorer, der kan disponere til kramper eller nedsætte krampetærsklen. Ved krampeanfald skal behandlingen med moxifloxacin seponeres og passende behandling iværksættes.

Perifer neuropati

Der er set tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, der medfører paræstesier, hypoæstesier, dysæstesier eller svaghed hos patienter, der får quinoloner og fluoroquinoloner. Patienter, der bliver behandlet med moxifloxacin, skal instrueres i at kontakte deres læge, før de fortsætter behandlingen, hvis de får symptomer på neuropati, som f.eks. smerte, en brændende eller prikkende fornemmelse, følelsesløshed eller svaghed for at forebygge udvikling af en potentiel irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

Psykiatriske reaktioner

Psykiatriske reaktioner kan forekomme selv efter den første indgift af quinoloner, herunder moxifloxacin. I meget sjældne tilfælde har depression eller psykotiske reaktioner udviklet sig til selvmordstanker og selvskadende adfærd som f.eks. selvmordsforsøg (se pkt. 4.8). Hvis patienten udvikler disse reaktioner, skal anvendelsen af moxifloxacin seponeres, og passende forholdsregler skal tages. Der skal udvises forsigtighed, hvis moxifloxacin skal anvendes til psykotiske patienter eller til patienter med psykiske lidelser i anamnesen.

Antibiotikarelateret diarré, herunder colitis

Antibiotikarelateret diarré (AAD) og antibiotikarelateret colitis (AAC), herunder pseudo membranøs colitis og Clostridium difficile-relateret diarré, er set i forbindelse med brugen af bredspektrede antibiotika, herunder moxifloxacin. Det kan variere i sværhedsgrad fra mild diarré til dødelig colitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diarré under eller efter moxifloxacinbehandling. Ved mistænkt eller bekræftet AAD eller AAC skal igangværende behandling med moxifloxacin seponeres, og passende terapeutiske tiltag omgående initieres. Endvidere skal der iværksættes passende infektionskontrol for at nedsætte risikoen for transmission. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret hos patienter, der udvikler svær diarré.

Patienter med myasthenia gravis

Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med myasthenia gravis, da symtomerne kan forværres.

Tendinitis, seneruptur

Tendinitis og seneruptur (især, men ikke begrænset til akillessenen), nogle gange bilateralt, kan forekomme så tidligt som indenfor 48 timer efter behandlingsstart med quinoloner og fluoroquinoloner, og der er blevet rapporteret forekomster selv op til flere måneder efter seponering af behandlingen. Risikoen for tendinitis og seneruptur er øget hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, patienter med transplantation af solide organer og patienter, der samtidigt behandles med kortikosteroider. Derfor bør samtidig brug af kortikosteroider undgås.

Ved det første tegn på tendinitis (f.eks. smertefuld hævelse, inflammation) skal behandlingen med moxifloxacin seponeres, og der skal overvejes alternativ behandling. Det/de påvirkede lem(mer) skal behandles på passende vis (f.eks. immobilisering). Der må ikke bruges kortikosteroider, hvis der opstår tegn på tendinopati.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ældre patienter med nyresygdomme bør anvende moxifloxacin med forsigtighed, hvis de ikke kan opretholde et tilstrækkeligt væskeindtag, da dehydrering kan øge risikoen for nyresvigt.

Synsforstyrrelser

Ved synsnedsættelse eller anden påvirkning af øjet, skal en øjenlæge konsulteres omgående (se pkt. 4.7 og 4.8).

Dysglykæmi

Forstyrrelser i blodsukker herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi er blevet rapporteret med moxifloxacin som med alle andre fluoroquinoloner. Hos patienter behandlet med moxifloxacin forekom dysglykæmi overvejende hos ældre diabetiske patienter, der samtidig fik behandling med et oralt hypoglykæmisk stof (f.eks. sulfonylurinstof) eller med insulin. Omhyggelig monitorering af blodsukker er anbefalet hos diabetiske patienter (se afsnit 4.8).

Forebyggelse af fotosensitivitetsreaktioner

Quinoloner er vist at kunne forårsage fotosensitivitetsreaktioner hos patienter. Studier har dog vist, at moxifloxacin har en lav risiko for at inducere fotosensitivitet. Ikke desto mindre bør patienter informeres om at undgå UV-bestråling eller meget og/eller stærkt sollys under behandling med moxifloxacin (se afsnit 4.8).

Patienter med glucose-6-fosfat-dehydrogenasemangel

Patienter med familiær disposition eller erkendt glucose-6-fosfatdehydrogenase-mangel har tendens til hæmolytiske reaktioner, når de behandles med quinoloner. Derfor bør moxifloxacin bruges med forsigtighed til disse patienter.

Periarteriel betændelse i vævet

Moxifloxacin infusionsvæske, opløsning må kun anvendes til intravenøs indgift. Intra-arteriel indgift skal undgås, da prækliniske studier har påvist periarteriel betændelse i vævet efter indgift på denne måde.

Patienter med speciel cSSSI

Klinisk effekt af moxifloxacin ved behandling af alvorlige brandsårsinfektioner, fasciitis samt infektioner i fødder hos diabetikere med osteomyelitis er ikke fastslået.

Patienter på natriumdiæt

Dette lægemiddel indeholder 1206 mg natrium pr. dosis svarende til 60% af det af WHO anbefalet maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

Påvirkning af biologiske tests

Moxifloxacin-behandling kan påvirke dyrkningsprøver med Mycobacterium spp, ved suppression af mykobakteriel vækst, hvilket kan medføre falsk negative resultater for prøver fra patienter, der er i behandling med moxifloxacin.

Patienter med MRSA-infektioner

Moxifloxacin kan ikke anbefales til behandling af MRSA-infektioner. I tilfælde af mistænkt eller bekræftet infektion på grund af MRSA skal behandling med et passende antibiotikum påbegyndes (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Anvendelsen af moxifloxacin til børn og unge under 18 år er kontraindiceret (se pkt. 4.3) på grund af skader i brusken hos unge dyr (se pkt. 5.3).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Interaktioner med lægemidler**

 En additiv effekt på forlængelsen af QT-intervallet kan ikke udelukkes ved anvendelse af moxifloxacin og andre lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet. Dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier, herunder torsades de pointes. Derfor er moxifloxacin kontraindiceret til patienter, som samtidig bliver behandlet med nogle af følgende lægemidler (se også pkt. 4.3):

* antiarytmika klasse IA (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
* antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
* antipsykotika (f.eks. phenothiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
* tricykliske antidepressiva
* visse antimikrobielle stoffer (saquinavir, sparfloxacin, erythromycin IV, pentamidin, antimalariamidler især halofantrin)
* visse antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
* andre lægemidler (cisaprid, vincamin IV, bepridil, diphemanil)

 Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der får lægemidler, der kan reducere kaliumindholdet i blodet (f.eks. loop- og diuretika af thiazidtypen, laksantia og lavementer [høje doser], kortikosteroider, amphotericin B), eller lægemidler, der er forbundet med klinisk signifikant bradykardi.

 Efter gentagen dosering til raske forsøgspersoner forøgede moxifloxacin Cmax for digoxin med ca. 30 % uden påvirkning af AUC eller dalkoncetrationer. Ingen forholdsregler er nødvendige ved samtidig behandling med digoxin.

 I studier udført på frivillige diabetikere resulterede samtidig administration af oral moxifloxacin og glibenclamid i et fald på ca. 21 % i den maksimale plasmakoncentration af glibenclamid. Kombinationen af glibenclamid og moxifloxacin kan teoretisk resultere i en mild og forbigående hyperglykæmi. De observerede farmakokinetiske ændringer for glibenclamid resulterede dog ikke i ændringer af de farmakodynamiske parametre (blodsukker, insulin). Der er således ikke observeret nogen klinisk relevant interaktion mellem moxifloxacin og glibenclamid.

 *INR-forandringer*

 Der er blevet indberettet mange tilfælde af øget virkning af orale antikoagulantia hos patienter i behandling med antibakterielle lægemidler, især fluoroquinoloner, makrolider, tetracycliner, cotrimoxazol og visse cefalosporiner. Infektions- og inflammations­forholdene, alder og patientens almene tilstand synes at være risikofaktorer. Under disse omstændigheder kan det være svært at bedømme, om INR (international normaliseret ratio)-forstyrrelserne skyldes infektionen eller behandlingen. En forholdsregel ville være at monitorere INR oftere. Om nødvendigt bør dosis af det orale antikoagulantia justeres på passende vis.

 Kliniske studier har ikke vist nogen interaktioner efter samtidig administration af moxifloxacin med: ranitidin, probenecid, orale kontraceptiva, calciumtilskud, parenteralt administreret morfin, theophyllin, cyclosporin eller itraconazol.

 *In vitro-*studier med humane cytokrom P-450-enzymer har underbygget disse oplysninger. Disse resultater taget i betragtning er metabolisk interaktion via cytokrom P-450 enzymer usandsynlig.

Interaktioner med fødevarer

Moxifloxacin har ingen klinisk relevante interaktioner med fødevarer inklusive mejeriprodukter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Sikkerheden ved moxifloxacin ved human graviditet er ikke blevet evalueret. Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. På grund af den eksperimentelle risiko for, at fluoroquinoloner kan beskadige den vægtbærende brusk hos unge dyr samt reversible ledskader beskrevet hos børn, der får visse fluoroquinoloner, må moxifloxacin ikke anvendes til gravide kvinder (se pkt. 4.3).

Amning

Der er ingen tilgængelige data om ammende kvinder. Prækliniske data tyder på, at små mængder moxifloxacin udskilles i mælken. Da der ikke findes humane data, og der er en eksperimentel risiko for, at fluoroquinoloner kan beskadige det vægtbærende brusk hos unge dyr, er amning kontraindiceret under behandling med moxifloxacin (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen af moxifloxacin på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Fluorquinoloner, herunder moxifloxacin kan dog resultere i en forringelse af patientens evne til at køre eller betjene maskiner pga. CNS-reaktioner (f.eks. svimmelhed; akut, forbigående synstab, se pkt. 4.8) eller akut og kortvarende bevidsthedstab (synkope, se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at være opmærksomme på deres reaktion på moxifloxacin før bilkørsel eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Nedenfor er en oversigt over bivirkninger set i kliniske studier og indberettet efter markedsføring med moxifloxacin 400 mg givet daglig intravenøst eller oralt (kun intravenøs, sekventiel [i.v./oral] og oral administration), og sorteret efter hyppighed:

 Bortset fra kvalme og diarré blev alle bivirkninger observeret med en hyppighed på under 3%.

 Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Hyppigheden defineres som:

- almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

- ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

- sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

- meget sjælden (< 1/10.000)

- ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse (MedDRA)** | **Almindelig**≥ 1/100 til < 1/10 | **Ikke almindelig**≥ 1/1.000 til < 1/100 | **Sjælden**≥ 1/10.000 til < 1/1.000 | **Meget sjælden**< 1/10.000 | **Ikke kendt** (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhån-den værende data) |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Superinfektioner forårsaget af resistente bakterier eller svampe f.eks. oral eller vaginal candidiasis |  |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | AnæmiLeukopeniNeutropeniTrombocytopeniTrombocytæmiEosinofili Forlænget protrombintid/øget INR |  | Forhøjet protrombin-niveau/INR sænkningAgranulocy-tosePancytopeni |  |
| **Immunsyste-met** |  | Allergisk reaktion (se pkt. 4.4) | Anafylaksi inkl. meget sjældent livstruende shock (se pkt. 4.4).Allergisk ødem/angio-ødem (inkl. larynx-ødem; potentielt livstruende, se pkt. 4.4) |  |  |
| **Det endo-krine system** |  |  |  | Syndrom med uhensigts-mæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH) |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyperlipidæmi | Hypergly-kæmiHyperurikæ-mi | Hypoglykæ-miHypoglykæ-misk koma |  |
| **Psykiske forstyrrelser\*** |  | AngstanfaldPsykomotorisk hyperaktivitet/agitation | Emotionel labilitetDepression(i meget sjældne tilfælde potentielt kulmineren-de i selvskadende adfærd som f.eks. selvmords-tanker eller selvmords-forsøg, se pkt. 4.4).Hallucinatio-nerDelirium | Personlig-heds-forandringerPsykotiske reaktioner (potentielt kulmine-rende i selvskadende adfærd som f.eks. selvmords-tanker eller selvmords-forsøg, se pkt. 4.4) |  |
| **Nervesyste-met\*** | Hovedpine Svimmelhed | Par- og dysæstesiSmagsforstyr-relser (inkl. ageusi i meget sjældne tilfælde)Forvirring og desorienteringSøvnforstyrrel-ser (hovedsage-ligt insomni)Tremor VertigoSomnolens | HypoæstesiLugteforstyr-relser (inkl. anosmi)Unormale drømmeSvigtende koordination (inkl. gangforstyr-relser, især pga. svimmelhed eller vertigo)Krampean-fald inkl. grand mal (se pkt. 4.4)Nedsat koncentrati-onsevneTaleforstyr-relserAmnesiPerifer neuropati og polyneuropa-ti | Hyperæstesi |  |
| **Øjne\*** |  | Synsforstyrrel-ser inkl. diplopi og sløret syn (især pga. CNS-reaktioner, se pkt. 4.4) | Fotofobi | Forbigående synstab (især under CNS-reaktioner, se pkt. 4.4 og 4.7).Uveitis og bilateral akut iris-transillume-ring (se pkt. 4.4). |  |
| **Øre og labyrint\*** |  |  | TinnitusNedsat hørelse herunder døvhed (normalt reversibelt) |  |  |
| **Hjerte\*\*** | QT-forlængelse hos patienter med hypokaliæmi (se pkt. 4.3 og 4.4) | QT-forlængelse (se pkt. 4.4)PalpitationerTakykardiAtrieflimrenAngina pectoris | Ventrikulære takyarytmier Synkope (dvs. akut og kortvarigt tab af bevidsthed) | Uspecifikke arytmierTorsade de pointes (se pkt. 4.4)Hjertestop (se pkt. 4.4) |  |
| **Vaskulære sygdomme\*\*** |  | Vasodilation | HypertensionHypotension | Vaskulitis |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |  | Dyspnø (inkl. astmatiske tilstande) |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | KvalmeOpkastningGastrointestinale og abdominale smerterDiarré | Nedsat appetit og fødeindtagForstoppelseDyspepsiFlatulensGastritisØget amylase | Dysfagi StomatitisAntibiotika-relateret colitis (inklusive pseudomem-branøs colitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikatio-ner, se pkt. 4.4) |  |  |
| **Lever og galdeveje** | Øgning af transaminaser | Nedsat leverfunktion (inkl. øgning af LDH)Øget bilirubinØget gamma-glutamyl-transferaseØgning af alkaliske fosfataser i blodet | GulsotHepatitis (overvejende kolestatisk) | Fulminant hepatitis som potentielt kan føre til livstruende leversvigt (herunder fatale tilfælde, se pkt. 4.4) |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus UdslætUrticariaTør hud |  | Bulløse hudreaktio-ner som Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (potentielt livstruende, se pkt. 4.4) | Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP).Lægemiddelfrem-kaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS (se pkt. 4.4), lægemiddelfrem-kaldt udslæt på samme sted (fixed drug eruption), fotosensitivitetsre-aktioner (se pkt. 4.4). |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | ArtralgiMyalgi | Tendinitis (se pkt. 4.4)Muskelkram-perMuskeltræk-ningerMuskelsvag-hed | Seneruptur (se pkt. 4.4) ArthritisMuskelstiv-hedForværring af symptomer på myasthenia gravis (se pkt. 4.4) | Rhabdomyo-lyse |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dehydrering | Nedsat nyrefunktion (inkl. øget blod-ureanitrogen og creatinin)Nyresvigt (se pkt. 4.4) |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrati-onsstedet** | Reaktioner på injektions- og infusionssted | Utilpashed (overvejende asteni eller træthed)Smertefulde tilstande (inkl. smerter i ryg, bryst, bækken og ekstremiteter)Svedtendens(Thrombo)phle-bitis på infusionssted | Ødemer |  |  |

\*Meget sjældne tilfælde af langvarige (op til måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker flere, nogle gange mange, systemorganklasser og sanser (herunder reaktioner såsom tendonitis, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, gangforstyrrelse, neuropatier forbundet med paræstesi, depression, træthed, hukommelsessvigt, søvnforstyrrelser og nedsat hørelse, syn, smags- og lugtesans) er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af quinoloner og fluoroquinoloner, i nogle tilfælde uanset præeksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4).

\*\* Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere hjerteklapper hos patienter behandlet med fluoroquinoloner (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger har en højere hyppighedskategori af undergruppen i.v.-behandlede patienter med eller uden efterfølgende oral behandling:

 Almindelig: Øget gammaglutamyltransferase

 Ikke almindelig: Ventrikulære takyarytmier, hypotension, ødemer, antibiotikarelateret colitis (inklusive pseudomembranøs colitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer, se pkt. 4.4), krampeanfald inkl. grand mal (se pkt. 4.4), hallucinationer, nedsat nyrefunktion (inkl. stigning i blod-ureanitrogen og creatinin), nyresvigt (se pkt. 4.4.)

 Der har været meget sjældne tilfælde af følgende bivirkninger efter behandling med andre fluoroquinoloner, som måske også vil kunne forekomme under behandling med moxifloxacin:

Øget intrakranielt tryk (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatriæmi, hypercalcæmi, hæmolytisk anæmi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der anbefales ingen specifikke forholdsregler efter accidentel overdosering. I tilfælde af overdosering bør symptomatisk behandling indledes. Der bør overvåges ved hjælp af EKG pga. risiko for forlængelse af QT-intervallet. Samtidig indgift af aktivt kul med en dosis på 400 mg oral eller intravenøst moxifloxacin vil formindske den systemiske biotilgængelighed af lægemidlet med mere end henholdsvis 80% eller 20%. Ved oral overdosering kan anvendelse af aktivt kul tidligt i absorptionsforløbet være nyttig for at undgå en voldsom stigning i den systemisk eksponering af moxifloxacin.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Quinolonantibiotika, fluoroquinoloner, ATC-kode: J01MA14.

Virkningsmekanisme

Moxifloxacin hæmmer bakterielle type II topoisomeraser (DNA-gyrase og topoisomerase IV), som er nødvendige for bakteriel DNA-replikation, -transskription og -reparation.

Farmakokinetisk/farmakodynamsik forhold

Fluoroquinoloner udviser en koncentrationsafhængig ødelæggelse af bakterier. Farmakodynamiske studier af fluoroquinoloner i infektionsmodeller hos dyr og i kliniske studier hos mennesker indikerer, at den primære determinant for virkningen er forholdet mellem AUC24/MIC.

Resistensmekanisme

Resistens over for fluoroquinoloner kan opstå via mutationer i DNA-gyrase og -topoisomerase IV. Andre mekanismer kan omfatte overekspression af efflukspumper, impermeabilitet og proteinmedieret beskyttelse af DNA-gyrase. Der må forventes krydsresistens mellem moxifloxacin og andre fluoroquinoloner.

Aktiviteten af moxifloxacin påvirkes ikke af resistensmekanismer, der er specifikke for antibakterielle midler i andre klasser.

**Grænseværdier**

EUCAST kliniske MIC og disk diffusion breakpoints for moxifloxacin (01.01.2012):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **Følsomhed** | **Resistens** |
| *Staphylococcus* spp*.* | ≤ 0,5 mg/l≥ 24 mm | > 1 mg/l< 21 mm |
| *S. pneumoniae* | ≤ 0,5 mg/l≥ 22 mm | > 0,5 mg/l<22 mm |
| *Streptococcus* Gruppe A, B, C, G | ≤ 0,5 mg/l≥ 18 mm | > 1 mg/l<15 mm |
| *H. influenzae* | ≤ 0,5 mg/l≥ 25 mm | > 0,5 mg/l<25 mm |
| *M. catarrhalis* | ≤ 0,5 mg/l≥ 23 mm | > 0,5 mg/l<23 mm |
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 0,5 mg/l≥ 20 mm | > 1 mg/l<17 mm |
| Ikke-artsrelaterede breakpoints\* | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| \*Ikke-artsrelateret breakpoints er blevet bestemt hovedsageligt på baggrund af farmakokinetiske/farmakodynamiske data og er uafhængige af MIC-fordelingen for specifikke arter. De skal kun anvendes for arter, som ikke har fået en artsspecifik breakpoint, og skal ikke anvendes for arter, hvor fortolkningskriterier endnu ikke er bestemt. |

Mikrobiologisk følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere både geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, specielt ved behandling af alvorlige infektioner. Ved lokal forekomst af resistens bør ekspertrådgivning søges, hvis der stilles spørgsmålstegn ved anvendeligheden af lægemidlet til mindst nogle af infektionstyperne.

|  |
| --- |
| **Almindelige følsomme arter:** |
| Aerobe grampositive mikroorganismer*Staphylococcus aureus*\*+*Streptococcus agalactiae* (Gruppe B)*Streptococcus milleri* gruppe\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*)*Streptococcus pneumoniae*\**Streptococcus pyogenes*\* (Gruppe A)*Streptococcus viridans-*gruppe *(S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)* |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer*Acinetobacter baumanii**Haemophilus influenzae*\**Legionella pneumophila**Moraxella (Branhamella) catarrhalis\** |
| Anaerobe mikroorganismer*Prevotella* spp.  |
| “Andre” mikroorganismer*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\**Coxiella burnetii**Mycoplasma pneumoniae*\* |
| **Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
| Aerobe grampositive mikroorganismer*Enterococcus faecalis*\**Enterococcus faecium\** |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer*Enterobacter cloacae\***Escherichia coli\**# *Klebsiella oxytoca**Klebsiella pneumoniae\**#*Proteus mirabilis\** |
| Anaerobe mikroorganismer*Bacteroides fragilis\** |
| **Organismer med nedarvet resistens** |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer*Pseudomonas aeruginosa* |
| \*Aktivitet er tilfredsstillende demonstreret i kliniske studier.+Methicillinresistent *S. aureus* har en høj sandsynlighed for at være resistent over for fluoroquinoloner. Der er set en moxifloxacin-resistensfrekvens på >50 % for methicillinresistent *S. aureus*#ESBL-producerende stammer er normalt resistente overfor fluoroquinoloner. |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption og biotilgængelighed

 Efter en enkelt 400 mg intravenøs infusion over 1 time blev der i slutningen af infusionen observeret en maksimal plasmakoncentration på ca. 4,1 mg/l. Dette svarer til en gennemsnitlig stigning på ca. 26 % relativt til det, der er set efter oral administration (3,1 mg/l). AUC-værdien på ca. 39 mg⋅t/l efter i.v. administration er kun en smule højere end den, der er observeret efter oral administration (35 mg⋅t/l), i overensstemmelse med, at den absolutte biotilgængelighed er på cirka 91 %.

 Dosisjustering i henhold til patientens alder eller køn er ikke nødvendig ved intravenøs behandling med moxifloxacin.

 Farmakokinetikken er lineær i intervallet 50–1.200 mg givet som enkelt dosis, op til 600 mg som enkelt intravenøs dosis og op til 600 mg ved en daglig dosering i 10 dage.

Distribution

Moxifloxacin distribueres hurtigt til det ekstravaskulære rum. Steady-state fordelings­rumfanget (Vss) er ca. 2 l/kg. *In vitro-* og *ex vivo-*studier viste en proteinbinding på ca. 40–42 % uafhængig af lægemidlets koncentration. Moxifloxacin er hovedsageligt bundet til serumalbumin.

Maximumkoncentrationer på 5,4 mg/kg og 20,7 mg/l (geometrisk middelværdi) blev opnået i henholdsvis bronkialslimhinden og epitelial væskefilm (epithelial lining fluid) 2,2 timer efter en oral dosis. Den tilsvarende maksimale koncentration i alveolære makrofager udgjorde 56,7 mg/kg. I væsken i blærer på huden blev der fundet koncentrationer på 1,75 mg/l 10 timer efter intravenøs indgift. I interstitielvæsken svarede koncentration-tidsprofilen for ubunden lægemiddel til profilen i plasma med maksimal koncentration af ubunden lægemiddel på 1,0 mg/l (geometrisk middelværdi) ca. 1,8 timer efter en intravenøs dosis.

Biotransformation

Moxifloxacin gennemgår fase II biotransformation og udskilles via renale (ca. 40 %) og galde/fækale (ca. 60 %) udskillelsesveje som uomdannet lægemiddel såvel som i form af en sulfoforbindelse (M1) og et glucuronid (M2). M1 og M2 er de eneste relevante metabolitter hos mennesker, og begge er mikrobiologiske inaktive.

I kliniske fase I og i *in vitro-*studier observeredes ingen metaboliske farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler, som gennemgår fase I biotransformation med cytokrom P-450 enzymer. Der er ingen tegn på oxidativ metabolisme.

Elimination

Moxifloxacin elimineres fra plasma med en gennemsnitlig terminal halveringstid på ca. 12 timer. Den gennemsnitlige tilsyneladende totale clearance efter en 400 mg dosis varierer fra 179 til 246 ml/min. Efter intravenøs infusion af 400 mg genfandtes cirka 22 % af det uomdannede lægemiddel i urinen og cirka 26 % i fæces. Genfinding af dosen (uomdannet lægemiddelstof og metabolitter) var totalt cirka 98 % efter intravenøs indgift af lægemidlet. Renal clearance er ca. 24–53 ml/min, hvilket tyder på delvis tubulær reabsorption af lægemidlet fra nyrerne. Samtidig indgift af moxifloxacin med ranitidin eller probenecid ændrede ikke den renale clearance af modersubstansen.

*Nedsat nyrefunktion*

Moxifloxacins farmakokinetik er ikke signifikant forskellig hos patienter med nedsat nyrefunktion (indbefatter creatininclearance > 20 ml/min/1,73 m2). I takt med at nyrefunktionen forringes, øges koncentrationen af M2-metabolitten (glucuronid) med op til en faktor 2,5 (ved creatininclearance på < 30 ml/min/1,73 m2).

*Nedsat leverfunktion*

På basis af de farmakokinetiske studier, som indtil nu er udført på patienter med leversvigt (Child-Pugh A, B), er det ikke muligt at afgøre, hvorvidt der er forskelle sammenlignet med raske forsøgspersoner. Nedsat leverfunktion var forbundet med højere eksponering af M1 i plasma, medens eksponeringen for moderstoffet var sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner. Der er utilstrækkelig erfaring med den kliniske brug af moxifloxacin til patienter med nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Konventionelle studier med gentagne doser viste, at moxifloxacin er hæmatologisk og hepatisk toksisk hos gnavere og ikke-gnavere. Der blev observeret toksisk virkning på CNS hos aber. Disse effekter forekom efter indgift af høje doser af moxifloxacin eller efter lang tids behandling.

 Hos hunde medførte høje orale doser (≥60 mg/kg) med deraf følgende plasmakoncentrationer på ≥20 mg/l ændringer i elektroretinogrammet og i isolerede tilfælde atrofi af retina.

 Efter intravenøs indgift var observationer, der indikerede systemisk toksicitet, mest udtalte, når moxifloxacin blev givet som bolusinjektion (45 mg/kg), men de blev ikke observeret, når moxifloxacin (40 mg/kg) blev givet som langsom infusion over 50 minutter.

 Efter intra-arteriel injektion sås inflammatoriske ændringer som involverede de periarterielle bløddele. Dette indikerer, at intra-arteriel indgift af moxifloxacin bør undgås.

 Moxifloxacin var genotoksisk i *in vitro-*tests med bakterier eller pattedyrceller. I *in vivo-*tests blev der ikke fundet tegn på genotoksicitet på trods af anvendelse af meget høje doser af moxifloxacin. Moxifloxacin var ikke karcinogent i et initation-promotion studie med rotter.

 *In vitro* udviste moxifloxacin kardielle elektrofysiologiske egenskaber, der kan medføre en forlængelse af QT-intervallet, selv om det er ved høje koncentrationer.

 Efter intravenøs administration af moxifloxacin til hunde (30 mg/kg infunderet over 15, 30 eller 60 minutter) var graden af QT-forlængelse klart afhængig af infusionshastigheden, dvs. jo kortere infusionstid desto mere udtalt var forlængelsen af QT-intervallet. Ingen forlængelse af QT-intervallet blev set, hvis 30 mg/kg blev infunderet over 60 minutter.

 Reproduktive studier udført på rotter, kaniner og aber tyder på, at moxifloxacin passerer placenta. Studier udført på rotter (p.o. og i.v.) og aber (p.o.) viste ingen tegn på teratogenicitet eller nedsat fertilitet efter indgift af moxifloxacin. En mindre øget forekomst af vertebra- og ribbensmisdannelser blev set i kaninfostre, men kun ved en dosis (20 mg/kg i.v.), der var associeret med svær maternal toksicitet. En øget abortincidens sås hos aber og kaniner ved humane terapeutiske plasmakoncentrationer.

 Quinoloner, herunder moxifloxacin, er kendt for at forårsage bruskskader i de store frit bevægelige led hos ikke fuldt udviklede dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Natriumacetattrihydrat

 Natriumsulfat, vandfri

 Svovlsyre (til pH-justering)

 Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Følgende opløsninger er uforligelige med moxifloxacin infusionsvæske, opløsning:

 Natriumchlorid 10% og 20% opløsninger

 Natriumbicarbonat 4,2% og 8,4% opløsninger

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

 Kemisk og fysisk stabilitet er åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25˚C.

 Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker en risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid- og betingelser efter åbning brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares i køleskab eller fryses.

 Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

 Opbevaringsforhold efter anbrud/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Moxifloxacin ”Fresenius Kabi” er enten pakket i:

 Lav-densitets polyethylen flasker (KabiPac) som primær emballage lukket med en kapsel indeholdende en gummiskive til indføring af nålen

 eller

 Polyolefine poser (**free***flex)* med en administrationsport (infusionsport) og tilsætningsport (injektionsporten) bestående af en polypropylen inderpose og en aluminium overpose.

 Pakningsstørrelser

 Polyethylen flaske (KabiPac): 1, 10, 20, 25 og 40.

 Polyolefine pose (**free***flex):* 1, 10, 20, 25 og 40.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

 Følgende infusionsvæsker har vist sig at være kompatible med moxifloxacin 400 mg/250 ml infusionsvæske, opløsning:

 Vand til injektionsvæsker, natriumchlorid 0,9 %, glucose 5 %/10 %, Ringers opløsning, kombinerede natriumlactatopløsninger (Hartmanns opløsning, Ringer-lactatopløsning).

 Moxifloxacin infusionsvæske, opløsning bør ikke infunderes sammen med andre lægemidler.

 Brug ikke opløsningen, hvis der er synlige partikler i opløsningen, eller hvis opløsningen er uklar.

 Ved kold opbevaringstemperatur kan der opstå bundfald, som vil genopløses ved stuetemperatur. Det anbefales derfor ikke at opbevare infusionsopløsningen under 8°C.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi AB

Rapsgatan 7

75174 Uppsala

Sverige

**Repræsentant**

Fresenius Kabi filial af Fresenius Kabi AB

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 51967

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 15. januar 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 9. december 2024