

 18. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Moxifloxacin "Krka", infusionsvæske, opløsning**

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

 28952

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Moxifloxacin "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder moxifloxacinhydrochlorid svarende til 1,6 mg moxifloxacin.

Hver flaske med 250 ml infusionsvæske, opløsning indeholder moxifloxacinhydrochlorid svarende til 400 mg moxifloxacin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 0,14 mmol (3,2 mg) natrium.

250 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 35,3 mmol (811,9 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Lys, gullig-grøn, klar opløsning, som næsten er fri for partikler.

pH: 5,5‑6,5

Osmolalitet: 250‑300 mosmol/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Moxifloxacin "Krka" er indiceret til behandling af:

* Pheumoni erhvervet uden for hospital (CAP)
* Komplicerede infektioner i hud- og hudstruktur (cSSSI)

Moxifloxacin må kun anvendes, hvis det ikke anses for hensigtsmæssigt at anvende det antibiotikum, der sædvanligvis anbefales som førstevalg 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.

Patienter med nedsat nyrefunktion

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).

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Ældre og patienter med lav kropsvægt

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. Virkning og sikkerhed ved brug af moxifloxacin til børn og unge er ikke klarlagt (se pkt. 4.3).

Administration

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

Hvis det er medicinsk indiceret, kan infusionsopløsningen administreres via en T/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 tendosygdom/-lidelse relateret til quinolonbehandling.

Både i prækliniske studier og i humane studier med moxifloxacin, er der observeret ændringer i hjertets elektrofysiologi i form af QT-forlængelse. Af sikkerhedshensyn er moxifloxacin derfor kontraindiceret til patienter med:

* medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
* elektrolytforstyrrelser, særligt ukorrigeret hypokaliæmi
* klinisk relevant bradykardi
* klinisk relevant hjertesvigt med nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion
* tidligere anamnese med symptomatiske arytmier.

Moxifloxacin bør ikke anvendes samtidig 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 en stigning i transaminaser til > 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).

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

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

|  |
| --- |
| Moxifloxacin har vist sig 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 under de anbefalede 60 minutter, og den intravenøse dosis på 400 mg en gang daglig bør ikke overskrides. For flere detaljer, se nedenfor samt pkt. 4.3 og 4.5 |

Behandling med moxifloxacin bør stoppes, hvis der opstår tegn eller 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 (såsom akut myokardieiskæmi), fordi de kan have en øget risiko for at udvikle ventrikulære arytmier (herunder torsades de pointes) og hjertestop. Se også pkt. 4.3 og 4.5.

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed til 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, der er forbundet 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.

Overfølsomhed/allergiske reaktioner

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

Alvorlig leversygdom

Tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til leversvigt (herunder dødsfald), er blevet indberettet ved brug af moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at kontakte deres læge inden behandlingen fortsættes, hvis tegn og symptomer på 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 er kendt for at kunne udløse krampeanfald. Produktet bør anvendes med forsigtighed til patienter med CNS‑lidelser, eller ved andre risikofaktorer, som kan disponere til kramper eller nedsætte krampetærsklen. Ved krampeanfald skal behandlingen med moxifloxacin seponeres, og passende tiltag skal iværksættes.

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.

Perifer neuropati

Tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, der medførte paræstesi, hypoæstesi, dysæstesi eller svaghed, er blevet rapporteret hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner. Patienter i behandling med moxifloxacin skal instrueres i at kontakte deres læge, før de fortsætter behandlingen, hvis de udvikler symptomer på neuropati, som f.eks. smerter, en brændende eller prikkende fornemmelse, følelsesløshed eller svaghed for at forebygge udviklingen af en potentielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

Psykiske reaktioner

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

 Antibiotikarelateret diarré, herunder kolitis

Antibiotikarelateret diarré (AAD) og antibiotikarelateret kolitis (AAC), herunder pseudomembranøs kolitis og *Clostridium difficile‑*relateret diarré, er blevet indberettet i forbindelse med brugen af bredspektrede antibiotika, herunder moxifloxacin. Det kan variere i sværhedsgrad fra mild diarré til dødelig kolitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diarré under eller efter moxifloxacin-behandlingen. Hvis AAD eller AAC mistænkes eller bekræftes, skal igangværende behandling med antibiotika, herunder moxifloxacin, seponeres, og passende terapeutiske tiltag skal omgående iværksættes. Ydermere skal der iværksættes passende infektionskontrol for at nedsætte risikoen for transmission. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret hos patienter, som udvikler svær diarré.

Patienter med myasthenia gravis

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med myasthenia gravis, da symptomerne kan forværres.

 Tendinitis og 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.

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 aneurismesygdomme eller medfødt hjerteklapsygdom og hos patienter diagnosticeret med allerede eksisterende aortaaneurisme og/eller dissektion 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).
* 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.

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

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

Dysglykæmi

Som for alle quinoloner er der rapporteret forstyrrelser i blodglukose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi (se punkt 4.8), sædvanligvis hos diabetespatienter, der får samtidig behandling med et oralt hypoglykæmisk middel (f.eks. glibenclamid) eller med insulin. Tilfælde af hypoglykæmisk koma er blevet rapporteret. Det anbefales at monitorere blodglukose nøje hos diabetespatienter.

Forebyggelse af fotosensitivitetsreaktioner

Quinoloner er vist at kunne forårsage fotosensitivitetsreaktioner hos patienter. Studier har dog vist, at moxifloxacin har en lavere risiko for at inducere fotosensitivitet. Ikke desto mindre bør patienter anbefales at undgå UV‑bestråling eller omfattende og/eller stærkt sollys under behandling med moxifloxacin (se pkt. 4.8).

Patienter med glucose-6‑fosfat‑dehydrogenasemangel

Patienter med familiær disposition for eller erkendt glucose‑6‑fosfat‑dehydro­genase‑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 administration. Intra-arteriel administration skal undgås, da prækliniske studier har påvist periarteriel betændelse i vævet efter infusion på denne måde.

Patienter med speciel cSSSI

Klinisk virkning af moxifloxacin ved behandling af alvorlige brandsårsinfektioner, fasciitis samt infektioner i fødderne hos diabetikere med osteomyelitis er ikke klarlagt.

Påvirkning af biologiske tests

Behandling med moxifloxacin kan påvirke resultatet af en *Mycobacterium* spp.‑dyrknings­prøver ved at undertrykke mykobakteriel vækst, hvilket kan give falsk negative resultater for prøver fra patienter, der er i behandling med moxifloxacin.

Patienter med MRSA‑infektioner

Moxifloxacin anbefales ikke til behandling af MRSA‑infektioner. Ved 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 < 18 år er kontraindiceret (se pkt. 4.3) på grund af skader i brusken hos unge dyr (se pkt. 5.3).

Moxifloxacin Krka indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 812 mg natrium pr. 250 ml opløsning, svarende til 40,6 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**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 anvendelsen af moxifloxacin og andre lægemidler, der kan forlænge QTc‑intervallet. Dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier, herunder torsade de pointes. Derfor er moxifloxacin kontraindiceret til patienter, som samtidig bliver behandlet med et eller flere af følgende lægemidler (se også pkt. 4.3):

* antiarytmika klasse IA (såsom quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
* antiarytmika klasse III (såsom amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
* antipsykotika (såsom 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 (såsom loop- og thiazid‑diuretika, 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 dalkoncentrationer. Ingen forholdsregler er nødvendige ved samtidig behandling med digoxin.

I studier udført med 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. Imidlertid resulterede de observerede farmakokinetiske ændringer for glibenclamid ikke i ændringer af de farmakodynamiske parametre (blodglucose, insulin). Der er således ikke observeret nogen klinisk betydende interaktion mellem moxifloxacin og glibenclamid.

INR‑forandringer

Et stort antal tilfælde af øget oral antikoagulant‑aktivitet er indberettet blandt patienter i behandling med antibakterielle lægemidler, især fluorquinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol og visse cephalosporiner. Forholdene ved infektionen og inflammationen, 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 foranstaltning ville være at monitorere INR hyppigere. Om nødvendigt bør dosis af den orale antikoagulant justeres efter behov.

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

*In vitro-*studier med humane cytokrom‑P450‑enzymer har underbygget disse oplysninger. Med tanke på disse resultater er en metabolisk interaktion via cytokrom‑P450‑enzymer usandsynlig.

Interaktioner med fødevarer

Moxifloxacin har ingen klinisk relevant interaktion med fødevarer, herunder mejeriprodukter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Fluoroquinoloner, herunder moxifloxacin, kan dog resultere i en forringelse af patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner pga. CNS‑reaktioner (såsom svimmelhed; akut, forbigående synstab, se pkt. 4.8) eller akut og kortvarende tab af bevidstheden (synkope, se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at være opmærksomme på deres reaktion på moxifloxacin, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

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

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

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret som:

* Meget almindelig (≥ 1/10)
* 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 (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Superinfektioner forårsaget af bakterier eller svamp såsom oral eller vaginal candida |  |  |  |  |
| Blod og lymfesystem |  | AnæmiLeukopeni(er)NeutropeniTrombocytopeniTrombocytæmiEosinofili Forlænget protrombintid/øget INR |  | Forhøjet protrombin­niveau/nedsat INRAgranulocytosePancytopeni |  |
| Immun-systemet |  | Allergisk reaktion (se pkt. 4.4) | Anafylaksi herunder meget sjældent livstruende shock (se pkt. 4.4).Allergisk ødem/angioødem (herunder larynxødem; kan være livstruende, se pkt. 4.4) |  |  |
| Det endokrine system |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH) |  |
| Metabolisme og ernæring  |  | Hyperlipidæmi | HyperglykæmiHyperuricæmi | HypoglykæmiHypo-glykæmisk koma (se pkt. 4.4). |  |
| Psykiske forstyrrelser\* |  | AngstanfaldPsykomotorisk hyperaktivitet/ agitation | Emotionel labilitetDepression (i meget sjældne tilfælde potentielt kulminerende i selvskadende adfærd såsom selvmordstanker eller selvmords­forsøg, se pkt. 4.4)HallucinationerDelirium | Personligheds­forandringerPsykotiske reaktioner (potentielt kulminerende i selvskadende adfærd såsom selvmordstanker eller selvmords­forsøg, se pkt. 4.4) |  |
| Nervesystemet\* | Hovedpine Svimmelhed | Par- og dysæstesiSmags­forstyrrelser (herunder ageusi i meget sjældne tilfælde)Forvirring og desorientering Søvnforstyrrelser (hovedsageligt insomni)Tremor VertigoSomnolens | HypoæstesiLugte­forstyrrelser (herunder anosmi)Unormale drømmeSvigtende koordination (herunder gang­forstyrrelser, især pga. svimmelhed eller vertigo)Krampeanfald herunder grand mal kramper (se pkt. 4.4)Nedsat koncentrations­evneTaleforstyrrelserAmnesiPerifer neuropati og polyneuropati | Hyperæstesi |  |
| Øjne\* |  | Synsforstyrrelser herunder diplopi og sløret syn (især pga. CNS‑reaktioner, se pkt. 4.4) | Fotofobi | Forbigående synstab (især under forløb med CNS‑reaktioner, se pkt. 4.4 og 4.7)Uveitis og bilateral akut iris-transillumering (se pkt. 4.4) |  |
| Øre og labyrint\* |  |  | TinnitusNedsat hørelse herunder døvhed (normalt reversibel) |  |  |
| 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 (herunder astmatiske tilstande) |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | KvalmeOpkastningGastro­intestinale og abdominale smerterDiarré | Nedsat appetit og fødeindtagForstoppelseDyspepsiFlatulensGastritisØget amylase | Dysfagi StomatitisAntibiotikarelateret kolitis (herunder pseudomembranøs kolitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer, se pkt. 4.4) |  |  |
| Lever og galdeveje | Øgning af transaminaser | Nedsat leverfunktion (herunder 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 dødsfald, se pkt. 4.4) |  |
| Hud og subkutane væv |  | Pruritus UdslætUrticariaTør hud |  | Bulløse hudreaktioner som Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (potentielt livstruende, se pkt. 4.4) | Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Lægemiddel-fremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS (se pkt. 4.4), lægemiddel-fremkaldt udslæt på samme sted (fixed drug eruption), fotosensitivitetsreaktioner (se pkt. 4.4) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv\* |  | ArthralgiMyalgi | Tendinitis (se pkt. 4.4)MuskelkramperMuskel­trækningerMuskelsvaghed | Seneruptur (se pkt. 4.4)ArthritisMuskelstivhedForværring af symptomer på myasthenia gravis (se pkt. 4.4) | Rhabdomyo-lyse |
| Nyrer og urinveje |  | Dehydrering  | Nedsat nyrefunktion (herunder øget BUN og creatinin)Nyresvigt (se pkt. 4.4) |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet\* | Reaktioner på injektions- og infusionssted | Utilpashed (overvejende asteni eller træthed)Smertefulde tilstande (herunder smerter i ryg, bryst, bækken og ekstremiteter)Svedtendens(Trombo) phlebitis på infusionsstedet | 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 frekvens i undergruppen af i.v.-behandlede patienter med eller uden efterfølgende oral behandling:

Almindelig: Øget gammaglutamyltransferase.

Ikke almindelig: Ventrikulære takyarytmier, hypotension, ødemer, antibiotikarelateret kolitis (herunder pseudomembranøs kolitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer, se pkt. 4.4), krampeanfald herunder grand mal kramper (se pkt. 4.4), hallucinationer, nedsat nyrefunktion (herunder stigning i BUN og creatinin, nyresvigt (se pkt. 4.4).

Der har været meget sjældne tilfælde af følgende bivirkninger efter behandling med andre fluorquinoloner, som måske også vil kunne forekomme under behandling med moxifloxacin: Øget intrakranielt tryk (inklusiv 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 utilsigtet overdosering. I tilfælde af overdosering bør symptomatisk behandling indledes. Der bør overvåges ved hjælp af EKG pga. risiko for forlængelse af QT-intervallet. Samtidig administration af aktivt kul og en dosis på 400 mg oral eller intravenøs moxifloxacin vil formindske den systemiske biotilgængelighed af lægemidlet med mere end 80 % respektive 20 %. Ved oral overdosering kan anvendelse af aktivt kul tidligt i absorptionsforløbet være nyttig for at undgå en voldsom stigning i systemisk eksponering for 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/farmakodynamisk 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 klinisk MIC og *disk diffusion* grænseværdier for moxifloxacin (01.01.2015):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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 grænseværdier\*  | ≤ 0,5 mg/l  | > 1 mg/l  |
| \*Ikke-artsrelateret grænseværdier 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 grænseværdi, og de skal ikke anvendes for arter, hvor fortolkningskriterier endnu ikke er bestemt. |

Mikrobiologisk følsomhed

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

|  |
| --- |
| **Almindelige følsomme arter:**  |
| Aerobe grampositive mikroorganismer*Staphylococcus aureus*\*+*Streptococcus agalactiae* (Gruppe B)*Streptococcus milleri‑*gruppe\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* og *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 cloaca*\**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 fluorquinoloner. 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 ca. 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 oral enkeltdosis, op til 600 mg som intravenøs enkeltdosis og op til 600 mg ved dosering én gang daglig 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 det aktive stofs 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 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 administration. I interstitielvæsken svarede koncentrations­profilen for frit lægemiddel til profilen i plasma med maksimal koncentration af frit 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 renal (ca. 40 %) og galde/fækal (ca. 60 %) udskillelsesveje som uomdannet aktivt stof 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 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 ca. 22 % af det uomdannede aktive stof i urinen og ca. 26 % i fæces. Genfinding af dosen (uomdannet aktivt stof og metabolitter) var totalt ca. 98 % efter intravenøs administration af lægemidlet. Renal clearance er ca. 24‑53 ml/min, hvilket tyder på delvis tubulær reabsorption af det aktive stof fra nyrerne. Samtidig administration af moxifloxacin med ranitidin eller probenecid ændrede ikke den renale clearance af moderstoffet.

Nedsat nyrefunktion

Moxifloxacins farmakokinetik er ikke signifikant forskellig hos patienter med nedsat nyrefunktion (herunder 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 baggrund 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 resulterede i højere plasmakoncentrationer af M1, medens eksponeringen for moderstoffet var sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner. Der er utilstrækkelig erfaring med 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 administration 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 administration 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 administration 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‑promotionsstudie 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. Der blev ikke set forlængelse af QT‑intervallet, når en dosis på 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 administration af moxifloxacin. En mindre øgning i forekomsten af vertebra- og ribbensmisdannelser blev set i kaninfostre, men kun ved en dosis (20 mg/kg i.v.), der var associeret med svær maternel toksicitet. En øget abortincidens sås hos aber og kaniner ved en plasmakoncentration modsvarende terapeutisk niveau hos mennesker.

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**

Natriumchlorid

Natriumlactatopløsning

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Følgende opløsninger er uforligelige med moxifloxacin infusionsvæske, opløsning:

Natriumchlorid 100 mg/ml (10 %) og 200 mg/ml (20 %) opløsninger.

Natriumhydrogencarbonat 42 mg/ml (4,2 %) og 84 mg/ml (8,4 %) opløsninger.

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

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

Anvendes umiddelbart efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

250 ml glasflaske (farveløs, type II) forseglet med en chlorobutyl/butyl gummiprop (ethylen/tetrafluoroethylen-belagt) og aluminiumhætte med en afrivningsflig af plast.

Hver flaske indeholder 250 ml infusionsvæske, opløsning. Fås i pakninger med 1, 5 eller 10 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette produkt er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

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

Vand til injektionsvæsker, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), natriumchlorid 1 mol/l (1 molar), glucose 50 mg/ml, 100 mg/ml, 400 mg/ml (5 %/10 %/40 %), xylitol 200 mg/ml (20 %), Ringers opløsning, kombinerede natrium‑lactatopløsninger (Hartmanns opløsning, Ringer-lactatopløsning).

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

Brug ikke opløsningen, hvis der er synlige partikler i opløsningen, eller hvis opløsningen er grumset

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Krka, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 60360

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. maj 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 18. december 2024