

17. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Moxifloxacin "Pharmathen", infusionsvæske, opløsning**

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

 28417

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Moxifloxacin "Pharmathen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

1 flaske med 250 ml indeholder 4.575 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Infusionsvæske, opløsning

 Klar, grønlig, gul opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Moxifloxacin "Pharmathen"anvendes til behandling af:

* Pneumoni erhvervet uden for hospital (CAP)
* Komplicerede infektioner i hudens struktur (cSSSI)

 Moxifloxacin må kun anvendes, hvis det ikke anses for hensigtsmæssigt at anvende øvrige antibakterielle midler, der sædvanligvis anbefales som indledendebehandling af disse infektioner.

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 400 mg moxifloxacin, administreret som infusion én gang dagligt.

Indledende intravenøs behandling kan efterfølges af oral behandling med moxifloxacin 400 mg-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 oplysninger).

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

*Andre særlige patientpopulationer*

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 undersøgt (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-vejshane sammen med en kompatibel infusionsopløsning (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 undersøgelser og hos mennesker er der observeret ændringer i hjertets elektrofysiologi i form af forlænget QT-interval efter eksponering af moxifloxacin. Af hensyn til sikkerheden ved anvendelsen af lægemidlet er moxifloxacin derfor kontraindiceret ved:

* medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
* elektrolytforstyrrelser, især ukorrigeret hypokaliæmi
* klinisk relevant bradykardi
* klinisk relevant hjertesvigt med nedsat venstre ventrikulær 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 "Pharmathen" 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).

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

Langvarige, invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger

Der er indberettet 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) 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.

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

|  |
| --- |
| Moxifloxacin har vist sig at kunne forlænge QTc-intervallet på elektrokardiogrammer 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/dagligt bør ikke overskrides. For flere oplysninger 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 ventrikulære 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, som 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.

Aortaaneurisme og -dissektion samt hjerteklapinsufficiens

I epidemiologiske undersøgelser er der indberettet 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.

Overfølsomhed/allergiske reaktioner

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner og allergiske reaktioner efter første administration af fluorquinoloner, heriblandt moxifloxacin. Anafylaktiske reaktioner kan udvikle sig til livstruende shock, selv efter første administration. I tilfælde af kliniske manifestationer på svære overfølsomhedsreaktioner skal moxifloxacin seponeres, og passende behandling iværksættes (f.eks. behandling af shock).

Alvorlig leversygdom

Der er indberettet tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til leversvigt (herunder dødsfald), ved brug af moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienten skal rådes til at kontakte sin læge inden behandlingen fortsættes, hvis der begynder at udvikles tegn og symptomer på fulminant hepatitis, såsom hurtigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati.

Der skal udføres leverfunktionstests/prøver ved tegn på nedsat leverfunktion.

Svære kutane bivirkninger

Der er indberettet 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 på noget tidspunkt hos denne patient.

Patienter, der er disponeret for krampeanfald

Quinoloner vides at kunne udløse krampeanfald. Moxifloxacin "Pharmathen"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 indberettet tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, der medførte paræstesi, hypoæstesi, dysæstesi eller svaghed 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

Der kan forekomme psykiske reaktioner 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 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

Der er indberettet antibiotikarelateret diarré (AAD) og antibiotikarelateret colitis (AAC), herunder pseudo membranøs colitis og Clostridium difficile-relateret diarré, 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 antibakterielle midler, inklusive moxifloxacin, seponeres, og passende terapeutiske tiltag omgående initieres. Endvidere skal der iværksættes tilstrækkelig 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 til 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 indberettet forekomster selv op til flere måneder efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.3 og 4.8). Risikoen for tendinitis og seneruptur er øget hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, patienter med transplantation af solide organer og patienter i samtidig behandling 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

Som det er tilfældet med alle fluoroquinoloner, er der indberettet forstyrrelser i blodglucose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmimed moxifloxacin (se pkt. 4.8), Hos moxifloxacinbehandlede patienter er dysglykæmi primært indtrådt hos ældre diabetiske patienter, der fik samtidig behandling med et oralt hypoglykæmisk lægemiddel (f.eks. sulfonylurinstof) eller med insulin. Der er indberettet tilfælde af hypoglykæmisk koma. Det anbefales at overvåge blodglucose nøje hos diabetespatienter.

Forebyggelse af fotosensitivitetsreaktioner

Quinoloner er vist at kunne forårsage fotosensitivitetsreaktioner hos patienter. Undersøgelser har dog vist, at moxifloxacin har en lav risiko for at inducere fotosensitivitet. Ikke desto mindre bør patienter oplyses om 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 eller kendt 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 administration. Intra-arteriel administration skal undgås, da prækliniske undersøgelser har påvist periarteriel betændelse i vævet efter administration på denne måde.

Patienter med speciel cSSSI

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

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 antibakterielt middel 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).

Propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder 4.575 mg propylenglycol i hver flaske med 250 ml.

Selvom propylenglycol ikke har påvist reproduktionstoksicitet eller udviklingstoksicitet hos dyr eller mennesker, kan det optages i fosteret og er blevet fundet i brystmælken. Som følge heraf bør administration af propylenglycol til gravide eller ammende kvinder overvejes fra sag til sag

Medicinsk overvågning er påkrævet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, fordi der er indberetninger om forskellige bivirkninger, der tilskrives propylenglycol, såsom nedsat nyrefunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og leverdysfunktion.

**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 torsades 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 (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
* Antiarytmika klasse III-antiarytmika (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 til patienter, der får lægemidler, som kan reducere kaliumindholdet i blodet (f.eks. 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. Det er ikke nødvendigt med forholdsregler ved behandling med digoxin.

I undersøgelser udført på frivillige diabetikere resulterede samtidig administration af oral moxifloxacin og glibenclamid i et fald på ca. 21 % i glibenclamids maksimale plasmakoncentration. Kombinationen af glibenclamid og moxifloxacin kan teoretisk set resultere i 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 betydende interaktion mellem moxifloxacin og glibenclamid.

 *INR-forandringer*

 Der er indberettet et stort antal tilfælde af øget virkning af orale antikoagulantia hos patienter i behandling med antibakterielle midler, især fluorquinoloner, 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 skyldtes infektionen eller behandlingen. En foranstaltning ville være at monitorere INR hyppigere. Om nødvendigt bør dosis af det orale antikoagulantia justeres passende.

 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*-undersøgelser med humane cytokrom P450-enzymer har underbygget disse oplysninger. Disse resultater taget i betragtning synes en 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**

Graviditet

Sikkerheden ved moxifloxacin ved human graviditet er ikke blevet evalueret. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (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, og reversible ledskader beskrevet hos børn, der får visse fluoroquinoloner, må moxifloxacin ikke anvendes til gravide kvinder (se pkt. 4.3).

Amning

Der er ingen oplysninger om ammende kvinder. Prækliniske oplysninger tyder på, at små mængder moxifloxacin udskilles i mælken. 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 undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Fluorquinoloner, herunder moxifloxacin kan dog resultere i en forringelse af patientens evne til at føre motorkøretøj 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 de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

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

Bortset fra kvalme og diaré blev alle bivirkninger observeret med en hyppighed på under

3 %.

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. 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 (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse (MedDRA)** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Superinfektioner forårsaget af resistente bakterier eller svampe f.eks. oral eller vaginal candidiasis |  |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Anæmi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, trombocytæmi, eosinofili, forlænget protrombintid/øget INR |  | Forhøjet protrombin­niveau/INR-sænkning, agranulocytose, pancytopeni |  |
| **Immunsystemet** |  | Allergisk reaktion (se pkt. 4.4)  | Anafylaksi inkl. meget sjældent livstruende shock (se pkt. 4.4), allergisk ødem/angioødem (inkl. larynxødem; kan være livstruende, se pkt. 4.4) |  |  |
| **Det endokrine system** |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH) |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyperlipidæmi | Hyperglykæmi, hyperurikæmi | Hypoglykæmi, hypoglykæmisk koma |  |
| **Psykiske forstyrrelser**\* |  | Angstanfald, psykomotorisk hyperaktivitet/agitation | Emotionel labilitet, depression (i meget sjældne tilfælde potentielt kulminerende i selvskadende adfærd som f.eks. selvmordstanker eller selvmordsforsøg, se pkt. 4.4), hallucinationer, delirium | Personligheds-forandringer, psykotiske reaktioner (potentielt kulminerende i selvskadende adfærd som f.eks. selvmordstanker eller selvmordsforsøg, se pkt. 4.4) |  |
| **Nervesystemet**\* | Hovedpine, svimmelhed | Par- og dysæstesi, smagsforstyrrelser (inkl. ageusi i meget sjældne tilfælde), forvirring og desorientering, søvnforstyrrelser (hovedsageligt insomni), tremor, vertigo, døsighed | Hypoæstesi, lugteforstyrrelser (inkl. anosmi), unormale drømme, svigtende koordination (inkl. gangforstyrrelser, især pga. svimmelhed eller vertigo), krampeanfald inkl. grand mal (se pkt. 4.4), nedsat koncentrationsevne, taleforstyrrelser, amnesi, perifer neuropati og polyneuropati | Hyperæstesi |  |
| **Øjne\*** |  | Synsforstyrrelser 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-transillumination (se pkt. 4.4)  |  |
| **Øre og labyrint\***  |  |  | Tinnitus, nedsat 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), palpitationer, takykardi, atrieflimren, angina pectoris | Ventrikulære takyarytmier, synkope (dvs. akut og kortvarigt tab af bevidsthed) | Uspecifikke arytmier, Torsade de pointes (se pkt. 4.4), hjertestop (se pkt. 4.4) |  |
| **Vaskulære sygdomme \*\*** |  | Vasodilation  | Hypertension, hypotension | Vaskulitis  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø (inkl. astmatiske tilstande) |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme, opkastning, gastrointestinale og abdominale smerter, diaré | Nedsat appetit og fødeindtag, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, gastritis, øget amylase | Dysfagi, stomatitis, antibiotikarelateret colitis (inklusive pseudomembranøs colitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer, se pkt. 4.4) |   |  |
| **Lever og galdeveje** | Øgning af transaminaser | Nedsat leverfunktion (inkl. øgning af LDH), øget bilirubin, øget gamma-glutamyl-transferase, øgning af alkaliske fosfataser i blodet | Gulsot, hepatitis (overvejende kolestatisk) | Fulminant hepatitis som potentielt kan føre til livstruende leversvigt (herunder fatale tilfælde, se pkt. 4.4) |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus, udslæt, urticaria, tør hud |  | Bulløse hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (potentielt livstruende, se pkt. 4.4) | Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP),Lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS (se pkt. 4.4), lægemiddelfremkaldt udslæt på samme sted (fixed drug eruption), fotosensitivitetsreaktioner (se pkt. 4.4) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv\***  |  | Artralgi, myalgi | Tendinitis (se pkt. 4.4), muskelkramper, muskeltrækninger, muskelsvaghed  | Seneruptur (se pkt. 4.4), arthritis, muskelstivhed, forværring af symptomer på myasthenia gravis (se pkt. 4.4) | Rhabdomyolyse |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dehydrering | Nedsat nyrefunktion (inkl. øget blod-ureanitrogen 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 (inkl. smerter i ryg, bryst, bækken og ekstremiteter), sved, (trombo)phlebitis på infusionssted | Ødemer |  |  |

\* Der er indberettet 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) 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 hyppighed i undergruppen af i.v.-behandlede patienter med eller uden efterfølgende oral behandling:

Almindelig: Øget gammaglutamyltransferase

Ikke almindelig: Ventrikulære takyarytmier, hypotension, ødemer, antibiotikarelate- ret 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 er indberettet meget sjældne tilfælde af følgende bivirkninger efter behandling med andre fluorquinoloner, som måske også vil kunne forekomme under behandling med moxifloxacin: øget intrakranielt tryk (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatriæmi, hypercalcæmi og 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

**4.9 Overdosering**

 Der anbefales ingen specifikke forholdsregler efter accidentel overdosering. I tilfælde af overdosering bør der implementeres symptomatisk behandling. 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 hhv. 80 % eller 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: Quinolon antibiotika, 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.

PK/PD

Fluoroquinoloner udviser en koncentrationsafhængig ødelæggelse af bakterier. Farmakodynamiske undersøgelser af fluoroquinoloner i infektionsmodeller hos dyr og i kliniske forsøg med 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.

Breakpoints

EUCAST kliniske MIC- (mindste hæmmende koncentration) og diskdiffusionsbreakpoints 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-artsrelaterede breakpoints er primært blevet bestemt 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 et artsspecifikt 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 det er ønskeligt med lokale oplysninger om resistensudvikling, især ved behandling af alvorlige infektioner. Ved lokal forekomst af resistens bør der søges ekspertrådgivning, hvis der sættes spørgsmålstegn ved anvendeligheden af stoffet for 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 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 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.

Fordeling

Moxifloxacin fordeles hurtigt til det ekstravaskulære rum. Steady-state fordelingsvolumen (Vss) er ca. 2 l/kg. *In vitro-* og *ex vivo-*undersøgelser 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 den epiteliale 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 renale (ca. 40 %) og galde/fækale (ca. 60 %) pathways som uforandret 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-*forsøg blev der ikke observeret 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 cirka 22 % af det uomdannede aktive stof i urinen og cirka 26 % i fæces. Genfinding af dosen (uomdannet aktivt stof og metabolitter) var totalt cirka 98 % efter intravenøs administration af lægemidlet. Renal clearance er ca. 24–53 ml/min, hvilket tyder på delvis tubulær reabsorption af det aktive stof. 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 (heriblandt kreatininclearance > 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 undersøgelser, 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 den kliniske brug af moxifloxacin til patienter med nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Konventionelle undersøgelser 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 virkninger 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-*undersøgelser med bakterier eller celler fra pattedyr. I *in vivo-*undersøgelser blev der ikke fundet tegn på genotoksicitet på trods af anvendelse af meget høje doser af moxifloxacin. Moxifloxacin var ikke karcinogent i en initation-promotion-undersøgelse 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, hvis 30 mg/kg blev infunderet over 60 minutter.

Reproduktive undersøgelser udført på rotter, kaniner og aber tyder på, at der forekommer placentatransfer af moxifloxacin. Undersøgelser med rotter (p.o. og i.v.) og aber (p.o.) viste ingen tegn på teratogenicitet eller nedsat fertilitet efter administration af moxifloxacin. Der blev observeret en mindre øgning i forekomsten af vertebra- og ribbensmisdannelser i kaninfostre, men kun ved en dosis (20 mg/kg i.v.), der var associeret med svær maternal toksicitet. Der blev observeret en øget abortincidens 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**

 Propylenglycol

 Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Følgende opløsninger er uforligelige med moxifloxacin infusionsvæske, opløsning:

 Natriumhydrogencarbonat 4,2 % og 8,4 %.

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

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

 Anvendes umiddelbart efter åbning og/eller fortynding.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløs glasflaske (type II) med elastisk brombutylgummiprop og aluminium-vippelåg.

Pakningsstørrelser

1×250 ml, 5×250 mg og 12×250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal bortskaffes.

 Følgende infusionsvæsker har vist sig at være kompatible med Moxifloxacin "Pharmathen" 400 mg infusionsvæske, opløsning:

 Vand til injektionsvæsker, natriumchlorid 0,9 %, 10 %/20 %, natriumchlorid 1 molær, glucose 5 %/10 %/40 %, Ringers opløsning, kombinerede natrium-lactatopløsninger (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 grumset

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

15351 Pallini, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 50954

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. juni 2024