

Avelox

M R F

Bayer

Filmdragerad tablett 400 mg

(Filmdragerad, blekt röd, svagt rundad, avlång tablett, med måtten 17 x 7 mm, märkt med "M400" på ena sidan och "BAYER" på den andra sidan))

Antibiotikum av kinolontyp

Aktiv substans:

Moxifloxacin

ATC-kod:

J01MA14

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-11-30

Indikationer

Avelox 400 mg filmdragerade tabletter är indicerade vid behandling av följande bakteriella infektioner hos patienter från 18

år och uppåt orsakade av bakterier känsliga för moxifloxacin (se avsnitten Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamisk).

Vid följande indikationer ska Moxifloxacin endast användas när det anses olämpligt att använda andra antibiotika som vanligen rekommenderas för behandling av dessa infektioner:

- Akut bakteriell sinuit
- Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit

Vid följande indikationer ska Moxifloxacin endast användas när det anses olämpligt att använda antibiotika som vanligen rekommenderas för initial behandling av dessa infektioner eller när sådan behandling inte lyckats:

- Samhällsförvärvad pneumoni, med undantag för svåra fall.
- Mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet (d v s infektioner i de övre kvinnliga genitalierna, inklusive salpingit och endometrit), utan relaterad abscess i äggstockar eller bäcken. Avelox 400 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte som monoterapi vid mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet om inte moxifloxacinresistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas, utan ska ges i kombination med annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin) p.g.a. ökande av moxifloxacinresistens hos *Neisseria gonorrhoeae* (se avsnitten Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Avelox 400 mg filmdragerade tabletter kan även användas för att fullfölja en terapi hos patienter som visat förbättring under initial intravenös behandling med moxifloxacin för följande indikationer:

- Samhällsförvärvad pneumoni
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Avelox 400 mg filmdragerade tabletter ska inte användas för initial behandling av någon typ av hud- eller mjukdelsinfektioner eller samhällsförvärvad pneumoni.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot moxifloxacin eller andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnittet Innehåll.
- Graviditet och amning (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).
- Patienter yngre än 18 år.
- Patienter med tidigare tendinit och/eller senruptur relaterad till kinolonbehandling.

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

- Kongenital eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning.
- Elektrolytstörningar, särskilt icke korrigerad hypokalemi.
- Kliniskt relevant bradykardi.

- Kliniskt relevant hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare.
- Tidigare känd symtomatisk arytmi.

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

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

Dosering

Dosering (vuxna)

Den rekommenderade dosen är en filmdragerad tablett 400 mg en gång dagligen.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med milt till gravt nedsatt njurfunktion eller till patienter med kronisk dialys dvs. hemodialys och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (se avsnitt Farmakokinetik för ytterligare information).

Data för behandling av patienter med nedsatt leverfunktion är otillräcklig (se avsnitt Kontraindikationer).

Andra särskilda patientgrupper

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

Pediatrisk population

Moxifloxacin är kontraindicerat för barn och ungdomar (<18 år). Effekt och säkerhet av moxifloxacin till barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt Kontraindikationer).

Administreringssätt

Den filmdragerade tabletten ska sväljas hel med tillräcklig mängd vätska och kan intas oberoende av måltider.

Behandlingstidens längd

Följande behandlingstider rekommenderas för moxifloxacin 400 mg filmdragerade tabletter:

- Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inräknat bronkit 5-10 dagar
- Samhällsförvärvad pneumoni 10 dagar
- Akut bakteriell sinuit 7 dagar
- Mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet 14 dagar

I kliniska prövningar har man studerat behandling med moxifloxacin 400 mg filmdragerade tabletter i upp till 14 dagar.

Sekventiell (intravenös följd av oral) behandling

I kliniska studier med sekventiell behandling bytte de flesta av patienterna från intravenös till oral behandling inom 4 dagar (samhällsförvärvad pneumoni) eller 6 dagar (komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner). Den rekommenderade totala

behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7-14 dagar för samhällsförvärvad pneumoni och 7-21 dagar för komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Den rekommenderade dosen (400 mg en gång dagligen) samt behandlingstidens längd (med hänsyn till respektive indikation), ska inte överskridas.

Varningar och försiktighet

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

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

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

Moxifloxacin har visat sig kunna förlänga QTc-intervallet i elektrokardiogrammet hos vissa patienter. Analys av EKG tagna i det kliniska prövningsprogrammet visade en QTc-förlängning med moxifloxacin på 6 ± 26 msek (1,4% ökning jämfört med utgångsvärdet). Eftersom kvinnor tenderar att ha längre QTc-intervall som utgångsvärde än män, kan de vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Äldre patienter kan också vara mer känsliga för läkemedelsrelaterade effekter på QT-intervallet.

Läkemedel som kan reducera kaliumnivåerna ska ges med

försiktighet till patienter som behandlas med moxifloxacin (se även avsnitten Kontraindikationer och Interaktioner).

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter (särskilt kvinnor och äldre patienter) med tillstånd som kan predisponera för arytmier, som t.ex. akut myokardiell ischemi eller QT-förlängning, eftersom detta kan leda till en ökad risk för ventrikulär arytm (inkluderande torsade de pointes) och hjärtstillestånd (se även avsnitt Kontraindikationer). Graden av QT-förlängning kan öka med stigande koncentration av läkemedlet. Den rekommenderade dosen ska därför ej överskridas.

Om tecken på hjärtarytmi uppstår under behandlingen med moxifloxacin, ska behandlingen avbrytas och en EKG-undersökning genomföras.

Överkänslighet/allergiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner inklusive moxifloxacin efter första administreringstillfället. Anafylaktiska reaktioner kan leda till livshotande tillstånd, redan i samband med första administreringen. Vid allvarlig allergisk reaktion ska moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling (såsom behandling av chock) påbörjas.

Allvarliga leversjukdomar

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

med gulsot, mörk urin, blödningstendenser eller hepatisk encefalopati. Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

Allvarliga hudreaktioner

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

Patienter predisponerade för kramper

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

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem

(muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Moxifloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

Perifer neuropati

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

Psykiska reaktioner

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

Antibiotikarelaterad diarré inklusive kolit

Antibiotikarelaterad diarré och antibiotikarelaterad kolit, inklusive

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

Patienter med myasthenia gravis

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

Seninflammation och senruptur

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

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

immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Aortaaneurysm och aortadissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

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

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

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

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

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Synrubbningar

Om synförmågan blir nedsatt eller någon annan påverkan på ögonen noteras, ska en ögonspecialist snarast kontaktas (se avsnitten Trafik och Biverkningar).

Dysglykemi

Som för alla fluorokinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi, rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt Biverkningar).

Hos moxifloxacinbehandlande patienter inträffar dysglykemi främst hos äldre diabetespatienter som står på samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. sulfonylureaföreningar) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodglukosnivåerna.

Förebyggande av fotosensitivitetsreaktioner

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

Patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist

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

Patienter med inflammation i bäckenet

För patienter med komplicerad inflammation i lilla bäckenet (t.ex. associerat med abscess i äggstockar eller bäckenet), för vilka en intravenös behandling anses nödvändig rekommenderas inte behandling med Avelox 400 mg filmdragerade tabletter. Inflammation i lilla bäckenet kan orsakas av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae*. I sådana fall ska därför empiriskt moxifloxacin ges tillsammans med ett annat lämpligt antibiotikum (t.ex. ett cefalosporin) om inte moxifloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om klinisk förbättring inte nås efter 3 dagars behandling, ska behandlingen omprövas.

Patienter med speciell cSSSI

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

Påverkan på biologiska tester

Moxifloxacininterapi kan påverka *Mycobacterium* spp.-kulturtest genom att hämma tillväxten av mykobakterier, vilket ger falskt negativa resultat i prover som tagits från patienter som behandlas med moxifloxacin.

Patienter med MRSA-infektion

Moxifloxacin rekommenderas inte vid behandling av MRSA-infektioner. Vid misstänkt eller fastställd infektion orsakad av MRSA, ska behandling med ett lämpligt antibakteriellt medel initieras (se avsnitt Farmakodynamik).

Pediatrik population

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

Information om hjälpämnen

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd - galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption - bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per filmdragerad tablett d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Interaktioner med läkemedel

En additiv effekt på förlängning av QT-intervallet under behandling med moxifloxacin och andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet kan inte uteslutas. Detta kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier, inkluderande torsades de pointes. Därför

är samtidig administrering av Avelox med något av följande läkemedel kontraindicerat (se även avsnitt Kontraindikationer):

- antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- antipsykotika (t.ex. fentiazinderviat, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliskt antidepressiva medel
- vissa antimikrobiella medel (sakvinavir, sparfloxacin, erythromycin IV, pentamidin, antimalariamedel, särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andra (cisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

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

Ett intervall på omkring 6 timmar ska finnas mellan administrering av produkter som innehåller bivalenta eller trivalenta katjoner (t.ex. antacida som innehåller magnesium eller aluminium, didanosin, sukralfat och produkter som innehåller järn eller zink) och intaget av moxifloxacin.

Samtidig administrering av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin givet peroralt, medförde en uttalad minskning av absorptionen och reducerar läkemedlets systemiska upptag med mer än 80 %. Av denna anledning rekommenderas inte samtidigt intag av dessa

läkemedel (med undantag för händelse av överdosering, se även avsnitt Överdoserings).

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

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

Förändringar i INR

Ett stort antal fall har visat en ökad koagulationshämning vid samtidig behandling med perorala antikoagulantia och antibakteriella medel, speciellt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Graden av infektion och inflammation, ålder och allmäntillstånd förefaller vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller dess behandling som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tätare kontroller av INR kan göras som försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt görs lämplig dosjustering.

Kliniska studier har visat att det inte föreligger några interaktioner vid samtidig medicinering med moxifloxacin och följande

läkemedel: ranitidin, probenecid, orala antikonceptionella medel, kalciumtillskott, parenteralt administrerat morfin, teofyllin, ciklosporin eller itrakonazol. Detta överensstämde med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P-450-enzymen varför interaktion via cytokrom P-450-enzymen är osannolik.

Interaktion med mat

Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

Graviditet

Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats.

Reproduktionsstudier på djur har visat toxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd. På grund av den experimentella risken för skada orsakad av fluorokinoloner på viktbärande brosk hos omogna djur och reversibla ledsador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt Kontraindikationer).

Amning

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

Fertilitet

Djustudier tyder inte på försämrad fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

Biverkningar

Biverkningar baserat på alla kliniska studier och härrör från rapporter efter godkännande för försäljning av moxifloxacin 400 mg (oral eller sekventiell terapi) redovisas efter frekvens i tabellen nedan:

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

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvenserna definieras enligt följande:

- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Superinfektion beroende på resistent bakterie eller svamp, t ex oral eller vaginal candidainfektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi Leukopeni (er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytemi Eosinofili Förlängd protrombintid/ förhöjt INR		Förhöjd protrombinnivå/ sänkt INR Agranulocytos Pancytopeni	
Immunsystemet		Allergisk reaktion (se avsnitt	Anafylaktisk reaktion in		

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Varningar och försiktighet)	kl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt Varningar och försiktighet) Allergiskt ödem/ angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt Varningar och försiktighet)		
Endokrina systemet				Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
		Hyperlipidemi	Hyperglykemi	Hypoglykemi	

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition			Hyperurikemi	Hypoglykemisk koma	
Psykiska störningar*		Ångest Psykomotorisk hyperaktivitet/agitation	Emotionell labilitet Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se avsnitt Varningar och försiktighet)	Depersonalisation Psykotiska reaktioner (kan leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök, se avsnitt Varningar och försiktighet)	

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			t) Hallucinationer Delirium		
Centrala och perifera nervsystem*	Huvudvärk Yrsel	Par- och dysestesi Smakförändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall) Konfusion och desorientering Sömnstörningar (från sömlöshet) Darrningar Svindel Somnolens	Hypoestesi i Förändrat luktsinne (inkl. anosmi) Onormala drömmar Störd koordinationsförmåga (inkl. gångsvårigheter, speciellt beroende på yrsel eller svindel) Kramper inkl. grand mal-kramper (se avsnitt Varningar och	Hyperestesi	

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			försiktighet) Koncentrations svårigheter Talrubbnin gar Amnesi Perifer neu ropati och polyneuro pati		
Ögon*		Synstörnin gar inkl. dubbelsee nde och grumlig syn (speciellt i samband med CNS-r eaktioner, se avsnitt Varningar och försiktighe t)	Fotofobi	Övergåen de synförlust (särskilt i samband med CNS-r eaktioner, se avsnitt Varningar och försiktighe t och Trafik) Uveit och bilateral a kut iristran	

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				silluminati on (se avsnitt Varningar och försiktighe t)	
Öron och balansorg an*			Tinnitus Nedsatt hörsel inkl. dövhet (oftast rev ersibel)		
Hjärtat**	QT-förläng ning hos patienter med hypo kalemi (se avsnitt Ko ntraindikat ioner och Varningar och försiktighe t)	QT-förläng ning (se avsnitt Varningar och försiktighe t) Palpitation er Takykardi Förmaksfli mmer Angina pectoris	Ventrikulä r takarytmi Synkope (dvs. akut och kortvarig medvetan deförlust)	Ospecifika arytmier Torsades de Pointes (se avsnitt Varningar och försiktighe t) Hjärtstilles tånd (se avsnitt Varningar och	

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				försiktighet)	
Blodkärl**		Vasodilatation	Hypertoni Hypotoni	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)			
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Gastrointestinala smärtor och buksmärtor Diarré	Minskad aptit och minskat födointag Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas	Dysfagi Stomatitis Antibiotika reagerad kolit (inkl. pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt Varningar och		

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			försiktighet)		
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gamma-glutamyltransferas Förhöjda alkalinfosfatatsvärden i blodet	Ikterus Hepatit (från kolestatisk)	Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall, se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Hud och subkutan vävnad		Klåda Hudrodnad Urtikaria Torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons-syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande, se	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				avsnitt Varningar och försiktighet)	
Muskuloskeletalsystemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Tendinit (se avsnitt Varningar och försiktighet) Muskelkramp Muskelryckning Muskelsvaghet	Senruptur (se avsnitt Varningar och försiktighet) Artrit Muskelstelhet Exacerbation av symtom av myasthenia gravis (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning		

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			av BUN och kreati nin) Njursvikt (se avsnitt Varningar och försiktighe t)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre ringsställe t*		Sjukdomsk änsla (framför allt asteni eller trötth et) Smärttillst ånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstit, bäckenet och extre miteterna) Svettning	Ödem		

*Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och

sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga specifika motåtgärder rekommenderas efter eventuell överdosering. Vid överdosering ska symtomatisk behandling ges. EKG-monitorering ska påbörjas, p.g.a. risken för förlängning av QT-intervallet. Samtidig administration av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin, givet oralt reducerar läkemedlets systemiska upptag med mer än 80 %. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftig exposition av moxifloxacin vid oral överdosering.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

In vitro är moxifloxacin aktivt mot ett flertal grampositiva och gramnegativa patogener.

Den baktericida effekten av moxifloxacin beror på hämning av både typ II topoisomeras (DNA gyras) och topoisomeras IV som behövs för replikation, transkription och reparation av bakterie-DNA. Det förefaller som om C8-metoxi-gruppen bidrar till en ökad aktivitet och sänker andelen resistenta muntanter av grampositiva bakterier jämfört med C8-H-gruppen. Närvaron av den stora bicykloamin-gruppen i C-7-position skyddar mot aktiv efflux, relaterat till *norA*- eller *pmrA*-gener som förekommer i vissa grampositiva bakterier.

Avdödningskurvor vid farmakodynamikstudier har visat en koncentrationsberoende avdödning för moxifloxacin. Den minimala baktericida koncentrationen (MBC) befanns vara av samma storleksordning som den minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC).

Effekt på tarmfloran hos människa

På friska försökspersoner sågs följande förändringar i tarmfloran vid administrering av moxifloxacin: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., och *Klebsiella* spp. minskade, liksom anaeroberna *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. och *Peptostreptococcus* spp. För *Bacteroides fragilis* förelåg en ökning. Dessa förändringar återgick till det normala inom två veckor.

Resistensmekanism

Resistensmekanismer som inaktiverar penicilliner, cefalosporiner, aminoglykosider, makrolider och tetracykliner, interfererar inte med den antibakteriella aktiviteten hos moxifloxacin. Andra resistensmekanismer såsom permeabilitetsbarriärer (vanliga t.ex. hos *Pseudomonas aeruginosa*) och effluxmekanismer, kan också påverka känsligheten för moxifloxacin.

In-vitro-resistens mot moxifloxacin uppkommer stegvis genom mutationer i både typ II topoisomeras (DNA gyras) och topoisomeras IV. Moxifloxacin fungerar endast i ringa omfattning som substrat för aktiv effluxmekanism i grampositiva organismer.

Korsresistens har observerats med andra kinoloner. Eftersom moxifloxacin inhiberar både topoisomeras II och IV i samma utsträckning i vissa grampositiva bakterier, kan dock sådana kinolonresistenta bakterier vara känsliga för moxifloxacin.

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC- och diskdiffusions-brytpunkter för moxifloxacin (2012-01-01):

Organism	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 22 mm	$> 0,5$ mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C, G	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 25 mm	$> 0,5$ mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 23 mm	$> 0,5$ mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Ej artrelaterade brytpunkter*	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
* Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom farmakokinetiska/ farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en art-specifik brytpunkt och ska inte användas för arter där tolkningskriterier återstår att fastställa.		

Mikrobiologisk känslighet

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, framför allt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd bör inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid vissa infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter
Aeroba gram-positiva mikroorganismer <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>* (meticillin-känsliga) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupp B) <i>Streptococcus milleri</i> grupp* (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> och <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* (Grupp A) <i>Streptococcus viridans</i>-gruppen (<i>S. viridans</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. mitis</i>, <i>S. sanguinis</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. thermophilus</i>)
Aeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>* <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*
Anaeroba mikroorganismer <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
“Andra” mikroorganismer <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>* <i>Chlamydia trachomatis</i>* <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Enterococcus faecalis</i>*

Vanligen känsliga arter
<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-resistent) ⁺
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *#
<i>Klebsiella pneumonia</i> *#
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+
<i>Proteus mirabilis</i> *
Anaeroba mikroorganismer
<i>Bacteroides fragilis</i> *
<i>Peptostreptococcus spp.</i> *
Naturligt resistenta arter
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktivitet har tillfredsställande visats för känsliga stammar i kliniska studier för de godkända kliniska indikationerna.
ESBL-producerande stammar är vanligen resistenta mot fluorokinoloner.
⁺ Resistensfrekvens > 50% i ett eller flera länder.

Farmakokinetik

Absorption och biotillgänglighet

Efter oral administrering absorberas moxifloxacin snabbt och nästan fullständigt. Den absoluta biotillgängligheten uppgår till cirka 91 %.

Farmakokinetiken är linjär i intervallet 50-800 mg som engångsdos och upp till en dos av 600 mg givet en gång dagligen under 10

dag. Efter administrering av 400 mg oralt ses en maximal serumkoncentration om 3,1 mg/l inom 0,5-4 timmar. $C_{\max}$ och $C_{\min}$ -koncentrationer vid steady-state (400 mg en gång dagligen) var 3,2 resp. 0,6 mg/ml. Vid steady-state är exponeringen inom dosintervallet ungefär 30 % högre än efter första dosen.

Distribution

Moxifloxacin distribueras mycket snabbt till extravaskulär vävnad; Efter en dos på 400 mg noteras ett AUC på 35 mg × h/l. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) är ca 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-studier har påvisat en koncentrationsoberoende proteinbindning på cirka 40 %. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

Följande $C_{\max}$ -koncentrationer av moxifloxacin observerades efter oral engångsdos av 400 mg (geometrisk medelvärden):

<i>Vävnad</i>	<i>Koncentration</i>	<i>Vävnad/plasmakvot</i>
Plasma	3,1 mg/l	--
Saliv	3,6 mg/l	0,75-1,3
Blåsvätska från hud	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Bronkialslemhinna	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Alveolarmakrofager	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Epitelvätska	20,7 mg/l	5-7
Maxillarsinus	7,5 mg/kg	2,0
Etmoidalsinus	8,2 mg/kg	2,1
Nasalpolyper	9,1 mg/kg	2,6
Interstitial vätska	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
Kvinnliga genitalier*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* intravenös administrering av 400 mg i singeldos

¹ 10 tim efter administrering

² fritt läkemedel

³ från 3 tim upp till 36 tim efter dosering

⁴ vid infusionens slut

Metabolism

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

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

Eliminering

Moxifloxacin utsöndras från plasma med en terminal halveringstid på cirka 12 timmar. Total clearance efter en 400 mg-dos varierar mellan 179 och 246 ml/min. Renal clearance uppgick till cirka 24-53 ml/min vilket talar för en partiell tubulär reabsorption av läkemedlet. Efter en 400 mg dos återfinns i urin (cirka 19 % som oförändrat läkemedel, 2,5 % som M1 och cirka 14% som M2) och i faeces (cirka 25 % som oförändrat läkemedel, 36% som M1 och inget som M2) totalt cirka 96 %.

Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte renal clearance av moxifloxacin.

Äldre och patienter med låg kroppsvikt

Högre plasmakoncentrationer har observerats hos friska frivilliga försökspersoner med låg kroppsvikt (t ex kvinnor) samt hos äldre frivilliga.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska studier gjorda på patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh A,B) kunde inte visa om det föreligger några skillnader jämfört med friska försökspersoner. Nedsatt leverfunktion var associerat med högre exponering för M1 i plasma, medan exponering för oförändrat läkemedel var jämförbar med den hos friska försökspersoner. Än så länge saknas tillräcklig erfarenhet av klinisk användning av moxifloxacin till patienter med nedsatt leverfunktion.

Prekliniska uppgifter

Effekter på det hematopoetiska systemet (lätt sänkning av antalet erythrocyter och trombocyter) observerades hos råtta och apa. I likhet med andra kinoloner har hepatotoxicitet (förhöjda leverenzymmer och vakuolär degeneration) iakttagits hos råtta, apa och hund. Hos apa observerades CNS-toxicitet (kramper). Dessa effekter sågs endast efter behandling med höga doser moxifloxacin eller efter lång tids behandling.

Moxifloxacin har liksom andra kinoloner visats vara genotoxiskt i *in vitro*-test med bakterier eller celler från däggdjur. Då dessa effekter kan förklaras av en interaktion med gyras hos bakterier och - vid höga koncentrationer - en interaktion med topoisomeras II i däggdjursceller, kan det antas att det föreligger en tröskelkoncentration för genotoxicitet. I *in vivo*-test har inga fynd noterats som talar för genotoxicitet trots att höga doser moxifloxacin använts. Således föreligger en tillräcklig säkerhetsmarginal för den terapeutiska dosen för människa. Moxifloxacin var ej carcinogent i en initiation-promotion-studie hos råtta.

Ett flertal kinoloner är fotoreaktiva och kan inducera fototoxiska, fotomutagena och fotocarcinogena effekter. Moxifloxacin har däremot i ett omfattande program av *in vitro*- och *in vivo*-studier visats vara fri från fototoxiska och fotogenotoxiska egenskaper. Under samma förhållanden inducerade andra kinoloner sådana effekter.

Vid höga koncentrationer är moxifloxacin en hämmare av långsamma kaliumkanaler (IK_r) i hjärtat och kan således orsaka förlängning av QT-intervallet. I toxikologiska studier genomförda på hundar orsakade orala doser ≥ 90 mg/kg med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 16 mg/l QT-förlängningar, men ej arytmier. Endast vid mycket hög upprepad intravenös dosering av mer än 50-faldig human dos (> 300 mg/kg) med resulterande plasmakoncentrationer ≥ 200 mg/l (mer än 40 gånger terapeutisk nivå), observerades reversibla, icke-fatala ventrikulära arytmier.

Kinoloner är kända för att orsaka broskskador i större viktbärande leder på växande djur. Den lägsta orala dosen av moxifloxacin som orsakade ledsador hos unga hundar var 4 gånger högre än den

maximala rekommenderade terapeutiska dosen om 400 mg (beräknat på 50 kg kroppsvikt) vilket resulterade i plasmakoncentrationer 2-3 gånger högre än de som erhålls vid maximal terapeutisk dos.

Toxicitetstester på råtta och apa (multipeldos upp till 6 månader) kunde inte påvisa någon risk för okulotoxisk påverkan. Hos hundar gav höga orala doser (≥ 60 mg/kg) med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 20 mg/l upphov till förändringar i elektroretinogram och i enstaka fall atrofi av retina.

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

Hos råtta observerades minskad fostervikt, en ökning av missfall, en viss förlängning av graviditeten och en ökad spontanaktivitet hos vissa av avkomman vid doser som var 63 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på mg/kg med plasmakoncentrationer i nivå med terapeutisk dos hos människa.

Innehåll

1 filmdragerad tablett innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt: Den filmdragerade tabletten

innehåller 68 mg laktosmonohydrat (= 66,56 mg laktos) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat.

Tabletthölje

Hypromellos

Makrogol 4000

Järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171).

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Moxifloxacin

Miljörisk: Användning av moxifloxacin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Moxifloxacin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Moxifloxacin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Information on moxifloxacin

Moxifloxacin hydrochloride

Environmental risk: "Use of moxifloxacin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation: "Moxifloxacin is potentially persistent."

Bioaccumulation: "Moxifloxacin has low potential for bioaccumulation."

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

In order to normalize moxifloxacin hydrochloride on moxifloxacin units, which is the active ingredient, the sales volume was adjusted to the molecular weight of moxifloxacin.

Moxifloxacin	401.44 g/Mol	--
Moxifloxacin hydrochloride	437.9 g/Mol	0.92

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

Where: A = 214.07 kg as moxifloxacin equivalent (total sales data in Sweden in 2019 from IQVIA database).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$.

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default). (1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default). (1) Based on this formula and data the PEC was calculated as 0.032 µg/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus) (2):

Acute toxicity:

EC50 72 h (growth inhibition, growth rate) > 25 mg/L (OECD TG 201).

Chronic toxicity:

EC10 72 h (growth inhibition, growth rate) < 0.4 mg/L (OECD TG 201).

Algae (Anabaena flos-aquae) (3):

Acute toxicity:

EC50 72 h (growth inhibition, growth rate) = 9.96 µg/L (OECD TG 201).

Chronic toxicity:

EC10 72 h (growth inhibition, growth rate) = 3.16 µg/L (OECD TG 201).

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Acute toxicity:

EC50 48 h (immobilization) > 91 mg/L (OECD TG 202). (2)

Chronic toxicity:

NOEC 21 d (reproduction, mortality) = 0.0055 mg/L (OECD TG 211). (4)

Fish:

Acute toxicity (Danio rerio):

LC50 96 h (survival) > 91.8 mg/L (OECD TG 203). (2)

Chronic toxicity (fathead minnow, *Pimephales promelas*):

NOEC 28 d (survival, growth) = 0.224 mg/L (OECD TG 210). (5)

The lowest chronic NOEC or EC10 was determined with crustaceans (*D. magna*) and used to calculate the PNEC applying an assessment factor of 10: $0.005 \text{ mg/L} / 10 = 0.0005 \text{ mg/L} = 0.5 \text{ } \mu\text{g/L}$.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The PEC/PNEC ratio calculates as $0.032 / 0.5 = 0.064$, i.e. the ratio is ≤ 0.1 , which justifies the phrase "Use of moxifloxacin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

In a study on ready biodegradation moxifloxacin showed 0 % degradation at day 28 (EC method C.4-C). (6) In addition, the biodegradation of the substance was assessed in a simulation study with an aquatic water/sediment system, which reported of primary distribution into sediment but only a very small fraction was degraded (OECD 308). (7)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Moxifloxacin was determined to be hydrolytically stable (EC, C7). (8) As no biotic or abiotic degradability of moxifloxacin was observed the following phrase "moxifloxacin is potentially persistent" applies.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

The log KOW of moxifloxacin was determined as -0.36 (OECD TG 117). (9) As the low Kow of Moxifloxacin is clearly below the threshold of log kow = 4 the phrase “Moxifloxacin has low potential for bioaccumulation” is justified.

Excretion (metabolism)

After oral or intravenous administration, approximately 45-48 % of moxifloxacin is excreted unchanged via faeces or urine, approximately 14 % as an acyl-glucuronide, and approximately 37-38 % as a sulfoconjugate. (10)

References

- (1) ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- (2) Assessment on ecological behavior of BAY 12-8039. Institute for environmental analysis, Bayer AG, study no. 622 N/97 (1997) – Report in German.
- (3) BAY 12-8039 Alga, Growth Inhibition Test with *Anabaena* sp. (*Anabaena flos-aquae*), 72 hours. Bayer Pharma AG, study no. TOXT100101-3, report no. 120727BL (2012).
- (4) Reproduction study of Moxifloxacin (BAY 12-8039) in *Daphnia magna*. Bayer HealthCare, study no. TOXT2079961, report no. A45807 (2010).
- (5) Early-life-stage test with moxifloxacin (Bay 12-8039) on the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Bayer HealthCare, study no. TOXT9080399, report no. A47404 (2010).
- (6) Biodegradation of [14C]BAY 12-8039. Bayer AG, study no. 71106108 (1997).

(7) Aquatic-sediment study (aerobic) with moxifloxacin (BAY 12-8039). Bayer HealthCare AG, study no. TOXT3079926, report no. A44978 (2012).

(8) Moxifloxacin HCl / BAY 12-8039 / Report on Physicochemical Properties / Rate of hydrolysis. Bayer Schering Pharma AG, study no. 09100279, report no. A49031.

(9) Moxifloxacin HCl / BAY12-8039 / Report on physicochemical properties / NOctanol/ Water Partition Coefficient. Bayer Schering Pharma AG, study no. 09100284, report no. A49034.

(10) Stass H, Kubitza D (1999). Pharmacokinetics and elimination of Moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. J. Antimicrobial Chemotherapy 43, Suppl. B, 83-90.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Polypropylen/aluminium och
polyvinylklorid/polyvinylidenklorid/aluminiumblister

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Aluminium/aluminiumblister

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 400 mg Filmdragerad, blekt röd, svagt rundad, avlång tablett, med måtten 17 x 7 mm, märkt med "M400" på ena sidan och "BAYER" på den andra sidan)

5 styck blister, 238:40, F, Övriga förskrivare: tandläkare

7 styck blister, 298:17, F, Övriga förskrivare: tandläkare

10 styck blister, *tillhandahålls ej*