

Moxifloxacin Krka

M R F

KRKA

Filmdragerad tablett 400 mg

(De filmdragerade tablettarna är mörkrosa, bikonvexa, kapselformade tabletter med dimensionerna: längd 15,9 mm - 16,6 mm och tjocklek 5,8 mm - 7,0 mm.)

Antiinfektiva medel för systemiskt bruk: Antibakteriella kinolonderivat

Aktiv substans:

Moxifloxacin

ATC-kod:

J01MA14

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2019-08-13.

Indikationer

Moxifloxacin Krka 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.

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

- Akut bakteriell sinuit (korrekt diagnosticerad).
- Akut exacerbation av kronisk bronkit (korrekt diagnosticerad).
- Samhällsförvärd pneumoni, med undantag för svåra fall.
- Mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet (dvs. infektioner i de övre kvinnliga genitalierna, inklusive salpingit och endometrit), utan relaterad abscess i äggstockar eller bäcken.

Moxifloxacin Krka 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) pga. ökande av moxifloxacinresistens hos *Neisseria gonorrhoeae*.

Moxifloxacin Krka 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:

- Samhällsförvärd pneumoni.
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Moxifloxacin Krka 400 mg filmdragerade tabletter ska inte användas för initial behandling av någon typ av hud- eller mjukdelsinfektioner eller samhällsförvärd pneumoni.

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den moxifloxacin, andra kinoloner eller mot något hjälpämne.
- 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.

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

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.

Data för behandling av patienter med nedsatt leverfunktion är otillräcklig.

Äldre patienter och andra särskilda patientgrupper

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

Pediatrik population

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

Administreringsätt

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 bronkit 5-10 dagar
- Samhällsförvärvad pneumoni 10 dagar
- Akut bakteriell sinusit 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 följt 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

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 msec, 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.

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 arythmi (inkluderande torsade de pointes) och hjärtstillestånd. Graden av QT-förlängning kan öka med stigande koncentration av läkemedlet. Den rekommenderade dosen ska därför ej överskridas.

Om tecken på hjärtarythmi 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 chock, redan i samband med första administreringen. Vid dessa fall av 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. Patienter ska rådas att ta kontakt med sin läkare innan behandlingen fortsätter om det uppkommer tecken eller symtom på fulminant leversjukdom såsom snabbt utvecklade asteni med gulsot, mörk urin, blödningstendenser eller hepatisk encefalopati.

Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

Allvarliga bullösa hudreaktioner

Fall av bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats för moxifloxacin. Om hud- eller slemhinnereaktioner uppträder bör patienten börjas rådas att kontakta läkare omedelbart innan behandlingen fortsätts.

Patienter predisponerade för kramper

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

Perifer neuropati

Fall med sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, vilket resulterar i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet, har rapporterats hos patienter som behandlas med kinoloner inklusive moxifloxacin. Om symtom av neuropati såsom smärta, brännande känsla, krypande känsla (stickningar), domning eller svaghet uppträder ska patienten rådas att informera sin läkare innan behandlingen fortsätter för att förhindra utveckling av irreversibelt tillstånd.

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. 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.

Tendinit, senruptur

Tendinit och senruptur (framför allt i hälsenan), ibland bilateral, kan förekomma i samband med kinolonbehandling inklusive moxifloxacin, redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling, och har rapporterats i upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för tendinit och senruptur ökar hos äldre patienter och hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Vid första tecknen på smärta eller inflammation, ska patienten avbryta behandlingen med moxifloxacin, vila berörd kroppsdel och kontakta läkare omedelbart för att påbörja lämplig behandling (t.ex. immobilisering) av den berörda senan.

Aortaaneurysm och -dissektion

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion efter intag av fluorokinoloner, i synnerhet hos äldre personer.

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

Marfans syndrom, vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, Takayasus arterit, jättecelsarterit, Behçets sjukdom, hypertoni, känd ateroskleros).

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

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.

Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats, främst hos diabetespatienter vid samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsockret.

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 Moxifloxacin Krka 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

Moxifloxacinterapi 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.

Pediatrik population

Beroende på broskskador på växande djur är användning av moxifloxacin kontraindicerat för barn och ungdomar <18 år.

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 moxifloxacinmed något av följande läkemedel kontraindicerat:

- 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).

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

Kategori B:3.

Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats.

Reproduktionsstudier på djur har visat toxicitet. 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.

Amning

Grupp III.

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.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på försämrad fertilitet.

Trafik

Inga studier på moxifloxacins 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 pga. CNS-reaktioner (t.ex. yrsel; akut övergående synförlust) eller akut och kortvarig medvetandeförlust (synkope). Patienter bör därför iakttaga hur de reagerar på moxifloxacin innan de framför fordon eller använder maskiner.

Biverkningar

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

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

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvenserna definieras enligt följande:

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

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer	Superinfektion beroende på resistent bakterie eller svamp, t.ex. oral eller vaginal			

	candidainfektion			
Blodet och lymfsystemet		Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytomi Eosinofili Förlängd protrombintid /förhöjt INR		Förhöjd protrombintid / sänkt INR Agranulocytosis
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande chock Allergiskt ödem/ angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande)	
Metabolism och nutrition		Hyperlipidemi	Hyperglykemi	Hypoglykemi

			Hyperurikemi	
Psykiska störningar		Ångest Psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	Emotionell labilitet Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar /tankar eller självmordsförsök) Hallucinationer	Depersonalisation Psykotiska reaktioner (kan leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar /tankar eller självmordsförsök)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Par- och dysestesi Smakförändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall) Konfusion och desorientering	Hypoestesi Förändrat luktsinne (inkl. anosmi) Onormala drömmar Störd koordination sförmåga (inkl. gångsvårigheter)	Hyperestesi

		Sömnstörningar (framförallt sömnlöshet) Darrningar Svindel Somnolens	eter, speciellt beroende på yrsel eller svindel) Kramper inkl. grand mal kramper Koncentrations- svårigheter Talrubbningar Amnesi Perifer neuropati och polyneuropati	
Ögon		Synstörningar inkl. dubbelseende och grumlig syn (speciellt i samband med CNS-reaktioner)		Övergående synförlust (särskilt i samband med CNS-reaktioner)
Öron och balansorgan			Tinnitus	

			Nedsatt hörsel inkl. dövhet (oftast reversibel)	
Hjärtat	QT-förlängning hos patienter med hypokalemi	QT-förlängning Palpitationer Takykardi Förmaksflimmer Angina pectoris	Ventrikulär takyarytmi Synkope (dvs. akut och kortvarig medvetandeförlust)	Ospecifika arytmier <i>Torsades de Pointes</i> Hjärtstillestånd
Blodkärl		Vasodilatation	Hypertoni Hypotoni	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg 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 realterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till	

			livshotande komplikationer)	
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminas er	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gamma-glutamyl-transferas Förhöjda alkalinfosfat as-värden i blodet	Ikterus Hepatit (framförallt kolestatisk)	Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall)
Hud och subkutan vävnad		Klåda Hudrodnad Urtikaria Torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsonssyndrom eller toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)
		Artralgi Myalgi	Tendinit Muskelkram p	Senruptur Artrit

Muskulo-skeletalasystemet och bindväv			Muskelryckning Muskelsvaghet	Muskelstelhet. Exacerbation av symtom av myasthenia gravis
Njurar och urinvägar		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin) Njursvikt	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet) Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning	Ödem	

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi, rabdomyolys och fotosensitivitetsreaktioner. 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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga specifika motåtgärder rekommenderas efter eventuell överdosering. Vid överdosering ska symptomatisk behandling ges. EKG-monitorering ska påbörjas, pga. 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-metoxy-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 spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm

Ej artrelaterade brytpunkter*	≤ 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

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (meticillin-känsliga)

Streptococcus agalactiae (Grupp B)

Streptococcus milleri grupp* (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (Grupp A)

Streptococcus viridans-gruppen (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Acinetobacter baumannii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Anaeroba mikroorganismer

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

“Andra” mikroorganismer

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva mikroorganismer

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (meticillin-resistent)+

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Enterobacter cloacae**

Escherichia coli#*

Klebsiella pneumonia#*

Klebsiella oxytoca

Neisseria gonorrhoeae+*

*Proteus mirabilis**

Anaeroba mikroorganismer

*Bacteroides fragilis**

*Peptostreptococcus spp.**

Naturligt resistenta arter

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Pseudomonas aeruginosa

*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 ca 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 dagar. 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 x 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 ca 40%. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

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

Vävnad	Koncentration	Vävnad: plasmakvot
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. 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 (IKr) 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 råttor 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

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

Fullständig förteckning över hjälpämnen:

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin, kroskarmellosnatrium samt magnesiumstearat.

Filmdragering

Hypromellos 6 mPa•s, makrogol 4000, titandioxid (E171) samt järnoxid röd (E172).

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för moxifloxacin är framtagen av företaget Novartis för Vigamox

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av moxifloxacin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att moxifloxacin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Moxifloxacin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

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

$$(100 - R) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 30.8655 \text{ kg} \cdot 100$$

$$\text{PEC} = 0.00463 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 30.8655 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

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) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10
(ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae: no data available

Crustacean (Daphnia magna): no data available

Fish: no data available

Other ecotoxicity data: No data available

PNEC derivation:

No PNEC can be calculated since there is no environmental toxicity data available

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Calculation of a risk ratio is not possible, due to the lack of environmental toxicity data. Therefore, the following phrase is used: Risk of environmental impact of moxifloxacin cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: no data available

Justification of chosen degradation phrase:

As no data on biological degradation is available the following phrase is used: 'The potential for persistence of moxifloxacin cannot be excluded, due to lack of data.'

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow} = -1.87$ (method unknown) (SDS Pharmacopeia)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the $\log K_{ow}$ remains below the trigger level for a bioaccumulative substance ($\log K_{ow} < 4.0$), the following statement is used for moxifloxacin: 'Moxifloxacin has low potential for bioaccumulation.'

Excretion (metabolism)

Moxifloxacin is eliminated in urine and by biliary excretion and metabolism.

Approximately 45% of an oral or IV dose of the drug is excreted unchanged (20% in urine and 25% in feces).¹ A total of 96% of an oral dose is excreted as unchanged drug or metabolites. (AHFS Drug Information, 2017)

PBT/vPvB assessment

Based on screening information, moxifloxacin cannot be considered a potential PBT substance as the octanol-water partition coefficient remains significantly below the trigger level for a bioaccumulative substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- US Pharmacopeia_186826-86-8_Moxifloxacin Hydrochloride_5003759_SDS_EN_20130626.
- AHFS Drug Information, 2017. Pharmaceutical Press.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 400 mg De filmdragerade tablettarna är mörkrosa, bikonvexa, kapselformade tabletter med dimensionerna: längd 15,9 mm - 16,6 mm och tjocklek 5,8 mm - 7,0 mm.

5 tablett(er) blister, 203:07, F, Övriga förskrivare: tandläkare

7 tablett(er) blister, 261:78, F, Övriga förskrivare: tandläkare

10 tablett(er) blister, 322:55, F, Övriga förskrivare: tandläkare