

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE SAMT NORGE OG
ISLAND**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
AT - Österrike	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Actira 400 mg Filmtabletten	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
BE - Belgien	Bayer AG 51368 Leverkusen Tyskland	Actira 400 mg	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
DE - Tyskland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Actira 400 mg Filmtabletten	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
DK - Danmark	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Actira	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
EL - Grekland	Bayer plc Bayer Schering Pharma Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1Ja Storbritannien	Proflox	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
ES - Spain	QUÍMICA FARMACEUTICA BAYER, S. L. Av. Baix Llobregat, 3 y 5 08970 Sant Joan Despi - Barcelona Spain	ACTIRA 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
FI - Finland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Actira	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
IT - Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Viale Shakespeare, 47 00144 Rom Italien	ACTIRA	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
LU - Luxemburg	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Actira	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

PT - Portugal	Bayer AG 51368 Leverkusen Tyskland	Actira	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
SE - Sverige	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Actira	400 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

Indledning

Actira filmovertrukne tabletter indeholder 400 mg moxifloxacin som hydrochlorid. Det er godkendt til behandling af følgende bakterielle infektioner, hvis de er forårsaget af moxifloxacin-følsomme bakterier:

- Akut forværring af kronisk bronkitis
- Samfundserhvervet pneumoni, med undtagelse af svære tilfælde
- Akut bakteriel sinusitis (adækvat diagnosticeret).

Tabletterne tages oralt én gang dagligt i op til 10 dage afhængig af indikationen. Der er gennemført kliniske undersøgelser af behandling i op til 14 dage med tabletterne. Actira blev godkendt første gang i juni 1999.

Denne procedure er en indbringelsesprocedure efter en gensidig anerkendelsesprocedure vedrørende ovennævnte ansøgning om ændring, som blev indgivet for Actira filmovertrukne tabletter den 5. december 2006 til Tyskland som referencemedlemsstat og de berørte medlemsstater AT, BE, DK, EL, ES, FI, IT, LU, PT og SE. Den gensidige anerkendelsesprocedure vedrørende ændringen blev indledt den 7. december 2006.

Ansøgningen om ændring under proceduren for gensidig anerkendelse DE/H/158/01/II/32 vedrørte en udvidelse af indikationen til at omfatte let til moderat PID (pelvic inflammatory disease), dvs. infektioner i de øvre genitaler, herunder salpingitis og endometritis.

I løbet af den gensidige anerkendelsesprocedure vedrørende ændringen blev der rejst indsigelser og betænkeligheder vedrørende effekten og sikkerheden ved Actira i forbindelse med den ansøgte indikation. I løbet af proceduren for gensidig anerkendelse var Belgien med udgangspunkt i disse betænkeligheder af den opfattelse, at et positivt benefit/risk-forhold ikke var blevet påvist, og at der skulle fremlægges mere fyldestgørende beviser, før den ansøgte indikation kunne godkendes.

Da disse betænkeligheder ikke blev løst i løbet af ændringsproceduren, sendte Belgien den 19. oktober 2007 en meddelelse til CHMP om, at sagen officielt var blevet henvist til voldgift i overensstemmelse med artikel 6, stk. 12, i Kommissionens forordning EF nr. 1084/2003.

De væsentligste områder, som ifølge Belgiens redegørelse ikke var afklarede, var effektivitet, for så vidt angår fremkomsten af moxifloxacin-resistente stammer af *N. gonorrhoeae*, og muligheden for behandling i klinisk praksis for den indikation, der søgtes godkendt. Med hensyn til sikkerhed var årsagerne til betænkelighederne den længere behandlingsperiode, risikoen for bruskpåvirkninger hos yngre patienter samt risikoen for QT-forlængelse.

Proceduren for indbragte sager blev indledt den 15. november 2007 med vedtagelse af CHMP's liste med spørgsmål til indehaverne af markedsføringstilladelsen.

Virkning

I løbet af ændringsproceduren forud for denne indbringelse blev det klart, at empirisk behandling af PID med moxifloxacin skulle undgås på grund af den høje forekomst af *N. gonorrhoeae*-resistens over for moxifloxacin og andre quinoloner. Der var dog tvivl om, hvorvidt dette kunne være inkompatibelt med klinisk praksis.

Ved en gennemgang af tilgængelige retningslinjer og kliniske data for virkning fandt man, at moxifloxacin som monoterapi kun kan bruges til behandling af PID, når der foreligger resultater fra mikrobiologiske test. I klinisk praksis sker dette kun i tilfælde af, at det ikke er muligt at anvende en

kombination med et godkendt stof, der er aktivt imod fluoroquinolon-resistent *N. gonorrhoeae*, eller i tilfælde af anden fejlslagen behandling.

CHMP var af den opfattelse, at moxifloxacin på grund af fremkomsten af fluoroquinolon-resistente *N. gonorrhoeae*-stammer ikke bør anvendes i empirisk monoterapi i forbindelse med let til moderat PID, medmindre moxifloxacin-resistens kan udelukkes. I klinisk praksis vil dette betyde, at moxifloxacin skal bruges i kombination med et godkendt stof, der er aktivt imod fluoroquinolon-resistente *N. gonorrhoeae*-stammer (f.eks. cephalosporin) i forbindelse med empirisk behandling af PID, medmindre moxifloxacin-resistente *N. gonorrhoeae*-stammer kan udelukkes.

For at dække alle stoffer med ætiologisk betydning for udvikling af PID skal en kombination med en anden gruppe af antibiotika såsom cephalosporiner (f.eks. ceftriaxon 250 mg intramuskulært (IM) i enkelt dosis) gives empirisk, hvilket svarer til fremgangsmåden ved andre anbefalede kombinationsbehandlinger.

Selv om det er velkendt, at compliansen er større ved monoterapi, ville dette eksempel på kombinationsterapi ikke medføre forringet complians, idet det foreslåede cephalosporin kun skal gives én gang ved lægebesøg, mens moxifloxacinet stadig skal indgives oralt. Uagtet det anerkendes, at ca. 95 % af kvinderne med PID kan blive "overbehandlet" med denne kombinationsbehandling, vejer dette forhold tungere end den mulige risiko for manglende behandling af ca. 5 % hovedsageligt fra en yngre population, som på langt sigt risikerer at opleve alvorlige følgevirkninger.

Sikkerhed

I forbindelse med denne indbringelsesprocedure lagde CHMP vægt på risikoen for hyppigere forekomst af QT-forlængelse hos kvinder set i lyset af den forlængede behandling i forbindelse med PID (14 dage kontra 5-10 dage), risikoen for samtidig administration af andre QT-påvirkende stoffer samt mulige uønskede bruskpåvirkninger i behandlingsgruppen.

QT-forlængelse er en kendt uønsket virkning af moxifloxacin. De tilgængelige data indeholdt ingen dokumentation for øget hjertesygdom i forbindelse med oral behandling med moxifloxacin i forhold til den antibiotikabehandling, der sammenlignes med, især hos den yngre kvindelige population, selv om QT-intervalforlængelse og torsades de pointes i andre undersøgelser var mere almindelige hos kvinder end hos mænd. Kvinder med PID er i reglen unge kvinder med kun få grundliggende sygdomme og ringe grad af samtidig medicinering. Ud fra analysen af forekomsten af uønskede hjertehændelser kunne det ikke påvises, om nogen særlig undergruppe af PID-patienter har større risiko i forbindelse med behandling med moxifloxacin i forhold til behandling med sammenligningspræparater.

CHMP var af den opfattelse, at der generelt ikke er risiko for øget forekomst af uønskede hjertehændelser hos kvinder, der behandles for PID i op til 14 dage, sammenlignet med den kortere behandlingsperiode i forbindelse med de andre indikationer.

Overordnet blev der, for så vidt angår uønskede hjertehændelser, ikke observeret nogen forskel på kort (op til 5 dage) og længerevarende (op til 15 dage) behandling med moxifloxacin. Desuden er risikoen for QT-forlængelse allerede tilstrækkeligt behandlet i produktoplysningerne, og indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sørge for passende opfølgning på dette efter markedsføringen.

CHMP var dog af den opfattelse, at QT-forlængelse i forbindelse med PID skal behandles omhyggeligt af indehaveren af markedsføringstilladelsen i fremtidige PSUR'er. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har påtaget sig at overvåge denne bivirkning i fremtidige PSUR'er og fremsende en opdateret risikostyringsplan, hvori den nye indikation let til moderat PID indgår.

På grund af risikoen for uønskede bruskpåvirkninger hos patienter under 18 år samt det faktum, at PID mest rammer unge kvinder, blev den eksisterende ordlyd af kontraindikationen for børn og unge præciseret, således at der nu står, at der er kontraindikation for patienter under 18 år.

Overordnet var CHMP enig i, at der foreligger et positivt benefit/risk-forhold for moxifloxacin til indikationen for PID over en periode på 14 dage. Afsnittene "Kontraindikationer" og "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" i produktresuméet og i produktinformationen indeholder tilstrækkelige oplysninger om og anbefalinger for, hvilke forholdsregler der skal tages inden ordinerings af moxifloxacin.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGSSEDDEL

- Udvalget behandlede sagen, der var indbragt i henhold til artikel 6, stk. 12, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003, for Actira og tilknyttede navne (se bilag I).
- Udvalget var af den opfattelse, at der eksisterer fyldestgørende data for virkningen af Actira i forbindelse med indikationen "*Behandling af let til moderat PID (pelvic inflammatory disease), dvs. infektioner i de øvre genitaler, herunder salpingitis og endometritis*", dog må moxifloxacin på grund af fremkomsten af resistens over for *N. gonorrhoeae* ikke anvendes i empirisk monoterapi, medmindre moxifloxacin-resistent *N. gonorrhoeae* kan udelukkes.
- Udvalget var af den opfattelse, at der ikke forventes at fremkomme yderligere betænkeligheder vedrørende den ansøgte indikations sikkerhed i forhold til tidligere godkendte indikationer.
- Udvalget var på baggrund af de forelagte data for virkning og sikkerhed af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet var positivt for Actira og tilknyttede navne i forbindelse med "*Behandlingen af let til moderat PID (pelvic inflammatory disease), dvs. infektioner i de øvre genitaler, herunder salpingitis og endometritis*", dog med de anførte restriktioner i forbindelse med empirisk monoterapi.
- CHMP anbefalede derfor, at der for Actira og tilknyttede navne (se bilag I) foretages ændring af afsnit 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 og 5.2 i produktresuméet samt relevante afsnit af indlægssedlen som beskrevet i bilag III.

BILAG III

RETTELSER TIL
PRODUKTRESUME OG INDLÆGSSEDDEL
(KUN RELEVANTE AFSNIT)

PRODUKTRESUME

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

[Lægemidlets navn] anvendes til behandling af følgende bakterielle infektioner:

- Akut forværring af kronisk bronkitis
 - Ikke hospitalserhvervet lungebetændelse, med undtagelse af svære tilfælde
 - Akut bakteriel sinusitis (adækvat diagnosticeret)
 - Mild til moderat bækkenbetændelse (dvs. infektioner i de øvre genitalier hos kvinder, herunder salpingitis og endometritis, uden en ledsagende abscess i æggestokkene eller bækkenet.
- [Lægemidlets navn] bør ikke anvendes til monoterapi af mild til moderat bækkenbetændelse, men skal anvendes i kombination med et andet passende antibakterielt middel (f.eks. cephalosporin) på grund af en øget moxifloxacin-resistens i forhold til *Neisseria gonorrhoeae*, med mindre moxifloxacin-resistent *Neisseria gonorrhoeae* kan udelukkes (se pkt. 4.4 og 5.1)

[Lægemidlets navn] anvendes til behandling af ovennævnte infektioner, hvis de er forårsaget af moxifloxacin følsomme bakterier.

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering (voksne)

En 400 mg filmovertrukken tablet én gang dagligt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

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

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

Specielle patientpopulationer

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

Børn og unge

Moxifloxacin er kontraindiceret til børn samt unge (< 18 år). Effekt og sikkerhed ved brug af moxifloxacin til børn og unge er ikke undersøgt (se pkt. 4.3).

Administration

Tabletten skal synkes hel med tilstrækkelig mængde væske og kan indtages uafhængigt af måltider.

Behandlingsvarighed

Følgende behandlingsvarighed anbefales for [Lægemidlets navn] 400 mg filmovertrukne tabletter:

- Akut forværring af kronisk bronkitis: 5-10 dage
- Ikke hospitalserhvervet lungebetændelse: 10 dage
- Akut sinusitis: 7 dage
- Mild til moderat bækkenbetændelse: 14 dage

I kliniske studier har man undersøgt behandling med [Lægemidlets navn] 400 mg filmovertrukne tabletter i op til 14 dage.

Den anbefalede dosering (400 mg dagligt) samt behandlingsvarighed for den givne indikationen, bør ikke overskrides.

4.3 Kontraindikationer

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

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

- medfødt eller erkendt erhvervet QT-forlængelse
- elektrolytforstyrrelser, specielt ukorrigeret hypokaliæmi
- klinisk relevant bradykardi
- klinisk relevant hjertesvigt med nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion
- tidligere anamnese med symptomatisk arytm

Moxifloxacin bør ikke bruges samtidig med andre lægemidler som forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.5).

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

- Overfølsomhedsreaktioner og allergiske reaktioner er blevet indberettet for fluoroquinoloner herunder moxifloxacin efter første administration. Anafylaktiske reaktioner kan udvikle sig til livstruende shock, selv efter første administration. I disse tilfælde bør moxifloxacin seponeres og egnet behandling iværksættes (f.eks. behandling af shock).
- *Moxifloxacin har vist sig at kunne forlænge QTc-intervallet på elektrokardiogrammet hos nogle patienter. Ved analyse af EKG'er fra det kliniske undersøgelsesprogram var forlængelsen af QTc med moxifloxacin 6 msek. $\pm$ 26 msek.; 1,4 % sammenlignet med udgangsværdien. Lægemidler, der kan nedsætte kaliumniveauet, bør anvendes med forsigtighed til patienter, der får moxifloxacin.*
Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med igangværende proarytmiske tilstande såsom akut myokardieiskæmi eller QT-forlængelse, da dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier (inkl. torsade de pointes) og hjertestop (se også pkt. 4.3). Størrelsen af QT-forlængelsen kan øges med stigende koncentrationer af lægemidlet. Den anbefalede dosis bør derfor ikke overskrides.
Fordelen ved moxifloxacin-behandling, specielt ved mindre alvorlige infektioner, bør vejes op imod informationen i afsnittet om advarsler og forsigtighedsregler.
Hvis der opstår tegn på hjertearytmier under behandlingen med [Lægemidlets navn], skal behandlingen stoppes, og der bør tages et EKG.
- *Tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til livstruende leverinsufficiens, er blevet indberettet ved brug af moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienten skal rådes til at kontakte sin læge inden behandlingen fortsættes, hvis tegn og symptomer på fulminant hepatitis udvikler sig, som f.eks. hurtigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, tendens til blødning eller leverencefalopati.*
Test/undersøgelse af leverfunktionen bør udføres ved tegn på nedsat leverfunktion.
- Quinoloner er kendt for at kunne udløse krampeanfald. Præparatet bør anvendes med forsigtighed til patienter med CNS-forstyrrelser, som kan give krampeanfald eller nedsætte krampetærsklen.

- Antibiotikarelateret kolitis (inklusive pseudomembranøs kolitis) er blevet indberettet i forbindelse med brugen af bredspektrede antibiotika, inklusive moxifloxacin. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diaré under eller efter moxifloxacinbehandlingen. I denne situation skal passende terapeutiske tiltag iværksættes omgående. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret i denne situation.
- Tendinitis og seneruptur kan forekomme ved behandling med quinoloner, herunder moxifloxacin, specielt hos ældre patienter og patienter i samtidig behandling med kortikosteroider. Ved de første tegn på smerte eller inflammation, skal behandlingen med moxifloxacin afbrydes og den berørte ekstremitet skal aflastes.
- Ældre patienter med nyresygdomme bør anvende moxifloxacin med forsigtighed, hvis de ikke kan opretholde et tilstrækkeligt væskeindtag, da dehydrering kan øge risikoen for nyresvigt.
- Hvis synet bliver nedsat, eller der opleves anden påvirkning af øjet, skal en øjenspecialist konsulteres med det samme.
- Quinoloner har vist sig at kunne forårsage fotosensitivitetsreaktioner hos visse patienter. Studier har dog vist, at moxifloxacin har lav risiko for at inducere fotosensitivitet. Ikke desto mindre bør patienter anbefales ikke at udsætte sig for UV-bestråling eller omfattende og/eller stærkt sollys under behandling med moxifloxacin.
- Patienter med kendt familiær disposition for eller erkendt glucose-6-fosfat dehydrogenase-mangel, har tendens til hæmolytiske reaktioner, når de behandles med quinoloner. Derfor bør moxifloxacin bruges med forsigtighed til disse patienter.
- Patienter med sjælden arvelig galactoseintoleransforstyrrelse, Lapp laktasemangel eller med glucose-galactosemalabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel.
- [Lægemidlets navn] 400 mg filmovertrukne tabletter bør ikke anvendes til patienter med kompliceret bækkenbetændelse (f.eks. forbundet med abscess i æggestokkene eller bækkenet), hvor intravenøs behandling skønnes nødvendig.
- Bækkenbetændelse kan skyldes fluoroquinolon-resistent *Neisseria gonorrhoeae*. I sådanne tilfælde skal empirisk moxifloxacin derfor gives sammen med et andet passende antibiotikum (f.eks. cephalosporin), med mindre moxifloxacin-resistent *Neisseria gonorrhoeae* kan udelukkes. Hvis der ikke opnås klinisk bedring efter tre dages behandling, skal behandlingen tages op til overvejelse.
- Anvendelsen af moxifloxacin til børn og unge under 18 år er kontraindiceret (se pkt. 4.3.) på grund af skader i brusk hos unge dyr (se pkt. 5.3).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Moxifloxacin er *in vitro*-aktiv mod et bredt spektrum af grampositive og gramnegative patogene organismer.

Den baktericide effekt af moxifloxacin fremkommer ved hæmning af begge type II- topoisomeraser (DNA-gyrase og topoisomerase IV), som er nødvendig for bakteriel DNA- replikation, -transskription og -reparation. C8-methoxy-gruppen synes at bidrage til en øget aktivitet og lav selektion af resistente mutanter af grampositive bakterier sammenlignet med C8-H-gruppen. Tilstedeværelsen af den rumlige bicycloaminsubstituent i position C-7 forhindrer aktiv udstrømning forbundet med *nor-A*- eller *pmr-A*-generne set i visse grampositive bakterier.

Farmakodynamiske undersøgelser har vist, at moxifloxacin har en koncentrationsafhængig drabshastighed. De minimale baktericide koncentrationer (MBC) blev anslået til at være inden for området for de minimale inhibitoriske koncentrationer (MIC).

Interferens med dyrkningsdiagnostik

Behandling med moxifloxacin kan give falsk negativt dyrkningsresultat for *Mycobacterium spp.* ved undertrykkelse af mycobacteriel vækst.

Effekt på tarmfloraen hos mennesker

Følgende forandringer blev observeret i tarmfloraen hos frivillige forsøgspersoner efter oral administration af moxifloxacin: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., og *Klebsiella* spp. blev reduceret, ligesom de anaerobe *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. og *Peptostreptococcus* spp.. For *Bacteroides fragilis* observeredes en stigning. Disse ændringer blev normale igen i løbet af 2 uger.

Resistensmekanisme

Resistensmekanismer, som inaktiverer penicilliner, cephalosporiner, aminoglykosider, makrolider og tetracykliner, påvirker ikke moxifloxacins antibakterielle aktivitet. Andre resistensmekanismer som permeationsbarrierer (almindelig hos *Pseudomonas aeruginosa*) og effluksmekanismer kan også påvirke følsomheden over for moxifloxacin.

In vitro-resistens mod moxifloxacin udvikles langsomt via trinvis processer medieret af target-site-mutationer i begge type II topoisomeraser, DNA gyrase og topoisomerase IV. Moxifloxacin er et dårligt substrat for aktiv effluks-mekanismer i Grampositive organismer.

Krydsresistens er observeret med andre fluoroquinoloner. Eftersom moxifloxacin hos nogle grampositive bakterier hæmmer både topoisomerase II og IV med ens aktivitet, så kan disse bakterier dog kan være resistente mod andre quinoloner, men følsomme overfor moxifloxacin.

In vitro-følsomhedsdata

EUCAST clinical MIC breakpoints for moxifloxacin (31.01.2006):

Organisme	Følsomhed	Resistens
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Streptococcus</i> gruppe A,B,C,G	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> og <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
Ikke-artsrelateret brydningspunkt *	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
*Ikke-artsrelaterede brydningspunkter er blevet bestemt hovedsageligt på baggrund af farmakokinetiske/farmakodynamiske data, og er uafhængige af MIC-fordelingen for specifikke arter. De skal kun anvendes for arter, som ikke har fået et artsspecifikt brydningspunkt, og skal ikke anvendes for arter, hvor fortolkningskriterier endnu ikke er bestemt (Gram-negative anaerobe).		

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI), tidligere NCCLS-brydningspunkter vises i tabellen nedenfor for test af MIC (mg/l), eller disk diffusionstest (zone-diameter [mm]) ved brug af en 5 mikrogram moxifloxacin-disk.

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI) MIC- og disk-diffusions brydningspunkt for *Staphylococcus* spp. og følsomme organismer (M100-S17, 2007) og MIC brydningspunkt for anaerobe (M11-A7,2007):

Organisme	Følsomhed	Intermediate	Resistens
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0.5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21-23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaerobe	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

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

Almindelige følsomme arter:
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (methicillin-følsom) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B) <i>Streptococcus milleri</i> gruppe (<i>S. Anginosus</i> , <i>S. Constellatus</i> and <i>S. Intermedius</i>)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppe A)
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobe mikroorganismer</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Andre” mikroorganismer</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistent) ⁺
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsilla oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺
Organismer med nedarvet resistens
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Aktivitet er tilfredstillende demonstreret i modtagelige bakteriestammer i kliniske studier ved de godkendte kliniske indikationer. [#] ESBL-producerende stammer er normalt resistente over for fluoroquinoloner. ⁺ Resistenshyppighed > 50 % i et eller flere lande.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og biotilgængelighed:

Efter oral administration absorberes moxifloxacin hurtigt og næsten fuldstændigt. Den absolutte biotilgængelighed er på cirka 91 %.

Farmakokinetikken er linær i intervallet 50–800 mg givet som enkelt dosis og op til 600 mg ved en daglig dosering i 10 dage. Efter indgift af 400 mg oralt ses en maksimal serumkoncentration på 3,1 mg/l inden for 0,5–4 timer efter administration. Højeste og laveste plasmakoncentrationer ved steady state (400 mg én gang dagligt) var henholdsvis 3,2 og 0,6 mg/l. Ved steady-state er eksponeringen i dosisintervallet ca. 30 % højere end efter den første dosis.

Distribution:

Moxifloxacin distribueres hurtigt til det ekstravaskulære rum; Efter en dosis på 400 mg blev et AUC på 35 mg h/l observeret. Steady-state distributionsvolumenet (V_{ss}) er ca. 2 l/kg. *In vitro*- og *ex vivo*-studier har påvist en proteinbinding på ca. 40–42 % uafhængigt af koncentrationen af lægemidlet. Moxifloxacin er hovedsageligt bundet til serumalbumin.

Følgende maksimale koncentrationer (geometrisk middelværdi) af moxifloxacin blev fundet efter en enkelt oral dosis på 400 mg:

Væv	Koncentration		Sted: Plasma ratio
Plasma	3,1	mg/L	-
Spyt	3,6	mg/L	0,75-1,3
Blistervæske	1,6 ¹	mg/L	1,7 ¹
Bronkialslimhinde	5,4	mg/kg	1,7-2,1
Alveolare makrofager	56,7	mg/kg	18,6-70,0
Epitelial overfladevæske	20,7	mg/L	5-7
Maxillar sinus	7,5	mg/kg	2,0
Ethmoidal sinus	8,2	mg/kg	2,1
Nasalpolypper	9,1	mg/kg	2,6
Interstitialvæske	1,0 ²	mg/L	0,8-1,4 ^{2,3}
Kvindelige genitalier*	10,2 ⁴	mg/kg	1,72 ⁴

* Intravenøs indgift af en enkelt dosis på 400 mg

¹ 10 timer efter administration

² frit lægemiddel

³ fra 3 timer op til 36 timer efter dosis

⁴ ved slutningen af infusionen

Metabolisme:

Moxifloxacin gennemgår fase II-biotransformation og udskilles dels via renale og galde/fækale udskillelsesveje som uforandret lægemiddel, dels i form af en sulfoforbindelse (M1) og et glukuronid (M2). M1 og M2 er de eneste relevante metabolitter hos mennesker, og begge er mikrobiologisk inaktive.

I kliniske fase I-studier og i *in vitro*-studier observeredes ingen metaboliske farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler, som gennemgår fase I biotransformation med cytokrom P450 enzymer. Der er ingen tegn på oxidativ metabolisme.

Elimination:

Moxifloxacin elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på ca. 12 timer. Den gennemsnitlige tilsyneladende totale clearance efter en 400 mg dosis varierer fra 179 til 246 ml/min. Renal clearance er ca. 24–53 ml/min, hvilket tyder på delvis tubulær reabsorption af lægemidlet fra nyrerne.

Efter en 400 mg dosis genfindes i urin (ca. 19 % som uforandret lægemiddel, ca. 2,5 % som M1 og ca. 14 % som M2), og i fæces (ca. 25 % som uforandret lægemiddel, ca. 36 % som M1 og ingenting som M2) totalt ca. 96 %.

Samtidig indgift af moxifloxacin med ranitidin eller probenecid ændrede ikke renal clearance af moderstoffet.

Der blev observeret højere plasmakoncentrationer i raske forsøgspersoner med lav kropsvægt (eksempelvis kvinder) og i ældre forsøgspersoner.

Moxifloxacins farmakokinetik er ikke signifikant forskellig hos patienter med nedsat nyrefunktion (inklusiv kreatinin clearance $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). I takt med at nyrefunktionens clearance nedsættes, øges koncentrationen af M2-metabolitten (glucuronid) med op til en faktor 2,5 (ved kreatin clearance på $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

INDLÆGSSEDDEL

1. [LÆGEMIDLETS NAVN]S VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

[Lægemedlets navn] er et antibiotikum tilhørende quinolonfamilien. Det aktive indholdsstof i [Lægemedlets navn] er moxifloxacin, der tilhører en gruppe antibiotika kaldet fluoroquinoloner. [Lægemedlets navn] virker ved at dræbe bakterier, der forårsager infektioner, hvis de er forårsaget af bakterier, der er følsomme over for det aktive indholdsstof moxifloxacin.

[Lægemedlets navn] anvendes til behandling af voksne med følgende bakterielle infektioner, hvis der kræves en behandling uden om tarmsystemet:

- Pludselig forværring af kronisk bronkitis
- Lungebetændelse, som man har fået uden for hospitalet, med undtagelse af alvorlige tilfælde
- Akut bihulebetændelse (akut bakteriel sinusitis)
- Mild til moderat betændelse i de øvre dele af kvindens underliv (bækkenbetændelse), herunder betændelse i æggelederne og i livmoderens slimhinder.

Det er ikke tilstrækkeligt at behandle disse typer betændelsestilstande kun med [Lægemedlets navn]-tabletter, og din læge skal ordinere yderligere et antibiotikum udover [Lægemedlets navn]-tabletter til behandling af betændelsestilstande i de øvre dele af kvindens underliv (se pkt. 2: Det skal De vide, før De begynder at tage [Lægemedlets navn]....Vær ekstra forsigtig....Før De tager [Lægemedlets navn] 400 mg filmovertrukne tabletter).

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE [LÆGEMIDLETS NAVN]

Tag ikke [Lægemedlets navn]

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for moxifloxacin, andre quinolon-antibiotika, eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De er gravid eller ammer.
- hvis De er under 18 år.
- hvis De tidligere har haft sygdomme i senerne eller sygdomme, der var relateret til behandling med quinolonantibiotika (se pkt. 2. *Vær ekstra forsigtig med at tage [Lægemedlets navn] og 4. Bivirkninger*).
- hvis De har medfødt eller kendt afvigende hjertekardiogram (EKG, elektrisk måling af hjertet), har ubalance i blodets salte, specielt lavt kaliumindhold i blodet (hypokaliæmi), der ikke korrigeres for med behandling på nuværende tidspunkt, har en meget langsom hjerterefrekvens (bradykardi), har et svagt hjerte (hjertesvigt), har tidligere haft uregelmæssig hjerterytme (arytmi) eller tager anden medicin, der medfører unormale EKG-ændringer (se pkt. 2. *Brug af anden medicin*).
Det skyldes, at [Lægemedlets navn] kan medføre visse EKG-ændringer, som forlænger QT-intervallet, dvs. en forsinkelse i de elektriske signaler i hjertet.
- hvis De har en alvorlig leversygdom eller en stigning i leverenzymerne (transaminaserne), der er mere end 5 gange højere end den normale øvre grænse).

Vær ekstra forsigtig med at tage [Lægemedlets navn]

Før De tager [Lægemedlets navn] 400 mg filmovertrukne tabletter

- [Lægemedlets navn] kan ændre hjertets EKG. Hvis De tager anden medicin, der nedsætter blodets kaliumniveau, skal De kontakte lægen, inden De begynder at tage [Lægemedlets navn]. Hvis De får hjertebanken eller uregelmæssige hjerteslag under behandlingen, skal De straks kontakte lægen, som muligvis vil tage et EKG for at undersøge Deres hjerterytme.
- Hvis De lider af epilepsi eller en tilstand, hvor De ofte får kramper, skal De kontakte lægen, inden De begynder at tage [Lægemedlets navn].
- Hvis De eller nogen i Deres familie har glucose-6-phosphat-dehydrogenase-mangel (en sjælden arvelig sygdom), skal De informere lægen, der vil fortælle, om [Lægemedlets navn] er velegnet til Dem.

- [Lægemedlets navn] må ikke anvendes, hvis De har en kompliceret betændelse i den øvre del af underlivet (f.eks. i forbindelse med en byld i æggelederne og æggestokken eller i bækkenet, hvor Deres læge skønner, at behandling via indsprøjtning er nødvendig.
- Deres læge skal desuden ordinere anden antibiotisk medicin ud over [Lægemedlets navn] til behandling af mild til moderat betændelse i den øvre del af underlivet. Hvis Deres symptomer ikke bedres efter tre dages behandling, skal De kontakte Deres læge.

Når De tager [Lægemedlets navn]

- Risikoen for hjerteforstyrrelser kan øges ved øget dosis. De skal derfor altid følge lægens anvisning.
- Der er en sjælden risiko for at De vil opleve en alvorlig, pludselig allergisk reaktion (en anafylaktisk reaktion/chok) selv ved den første dosis. Symptomerne er følgende: brystspænding, svimmelhed, følen sig syg eller nær ved at besvime, eller oplever svimmelhed, når De rejser Dem. Hvis De oplever ovenstående, skal De stoppe med at tage [Lægemedlets navn] og kontakte lægen straks.
- [Lægemedlets navn] kan give hurtig og alvorlig betændelse i leveren, som kan udvikle sig til livstruende leversvigt (se pkt. 4. *Bivirkninger*). Kontakt Deres læge, før De fortsætter behandlingen, hvis De opdager tegn på hurtig tiltagende utilpashed og/eller føler Dem syg i forbindelse med gulfarvning af det hvide i øjnene, mørk urin, kløe i huden, tendens til at bløde eller leverrelateret hjernesygdom (symptomer på nedsat leverfunktion eller en hurtigt indsettende og alvorlig betændelse i leveren).
- De kan få diaré under behandlingen eller efter behandlingen med antibiotika, herunder [Lægemedlets navn]. Hvis det bliver alvorligere eller er vedvarende, eller hvis De opdager blod eller slim i afføringen, skal De straks stoppe med at tage [Lægemedlets navn] og kontakte lægen. I denne situation skal De ikke tage medicin, der stopper eller nedsætter tarmens bevægelighed.
- [Lægemedlets navn] kan lejlighedsvis give smerter eller betændelse i Deres sener, især hvis De er ældre eller hvis De for tiden er i behandling med kortikosteroider. Ved det første tegn på smerte eller betændelse, skal De stoppe med at tage [Lægemedlets navn], hvile det angrebne ben og kontakte lægen straks.
- Hvis De er ældre og har nyreproblemer, skal De sørge for at indtage tilstrækkelig væske, da dehydrering kan øge risikoen for nyresvigt.
- Hvis Deres syn bliver forringet, eller hvis De oplever andre øjenforstyrrelser under behandlingen med [Lægemedlets navn], skal De straks kontakte lægen.
- Quinolon-antibiotika kan gøre huden mere følsom over for sollys eller UV-lys. De bør undgå langvarigt ophold i sollys eller stærkt sollys, og bør ikke anvende solarium eller andre UV-lamper, mens De anvender [Lægemedlets navn].

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nyligt. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Vær opmærksom på følgende med [Lægemedlets navn]:

- Hvis De anvender [Lægemedlets navn] samtidigt med anden medicin, som påvirker hjertet, er der en øget risiko for ændringer i hjerterytmen. Tag derfor ikke [Lægemedlets navn] sammen med følgende lægemidler: lægemidler, der tilhører gruppen af antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), neuroleptika (f.eks. phentiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid), tricykliske antidepressiva, visse antimikrobe midler (f.eks. sparfloxacin, intravenøs erythromycin, pentamidin, malariamidler især halofantrin), visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin), og anden medicin (f.eks. cisaprid, intravenøs vinkamin, bepridil og difemanil).
- Andre lægemidler, som indeholder magnesium eller aluminium, som f.eks. syreneutraliserende midler for dårlig mave, eller anden medicin, der indeholder jern eller zink, lægemidler, der indeholder didanosin eller lægemidler, der indeholder sucralfat til behandling af mave-tarmforstyrrelser kan nedsætte virkningen af [Lægemedlets navn]-tabletter. Tag derfor [Lægemedlets navn]-tabletter 6 timer før eller efter indtagelsen af anden medicin.

- Samtidig indtagelse af oralt medicinsk kul (indtaget via munden) og [Lægemidlets navn]-tabletter nedsætter virkningen af [Lægemidlets navn]. Det anbefales derfor, at denne medicin ikke anvendes samtidigt.
- Hvis De for tiden indtager orale antikoagulantia (indtaget via munden) (f.eks. warfarin), kan det være nødvendigt, at lægen følger blodets størkningsevne.

Brug af [Lægemidlets navn] sammen med mad og drikke

Virkningen af [Lægemidlets navn] påvirkes ikke af mad, herunder mejeriprodukter.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De tager nogen form for medicin.

Tag ikke [Lægemidlets navn], hvis De er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

[Lægemidlets navn] kan medføre svimmelhed eller uklarhed. Hvis De bliver påvirket på denne måde, må De ikke køre bil eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i [Lægemidlets navn]

[Lægemidlets navn]-tabletter indeholder lactose. Kontakt lægen, før De tager [Lægemidlets navn], hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DE TAGER [LÆGEMIDLETS NAVN]

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Den normale dosis for voksne er én 400 mg tablet dagligt.

[Lægemidlets navn]-tabletter er til anvendelse gennem munden. Tabletten synkes hel (for at forhindre en bitter smag) sammen med rigelig væske. De kan tage [Lægemidlets navn] med eller uden føde. Det anbefales, at tabletten tages ca. på samme tidspunkt hver dag.

Det er ikke nødvendigt at justere doseringen hos ældre patienter, patienter med lav kropsvægt eller hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Behandlingsvarigheden afhænger af infektionstypen. Hvis ikke andet er angivet af Deres læge, er den anbefalede behandlingsvarighed af [Lægemidlets navn]:

- 5-10 dage ved pludselig forværring af kronisk bronkitis (akut forværring af kronisk bronkitis).
- 10 dage ved lungebetændelse, som man har fået uden for hospitalet, undtagen i alvorlige tilfælde.
- 7 dage ved akut betændelse i bihulerne (akut bakteriel sinusitis).
- 14 dage ved mild til moderat betændelse i de øvre dele af kvindens underliv (bækkenbetændelse), herunder betændelse i æggeledeerne og betændelse i livmoderslimhinden.

Det er vigtigt, at De færdiggøre forløbet af behandlingen, selv om De begynder at føle Dem bedre efter et par dage. Hvis De stopper behandlingen for tidligt, vil betændelsestilstanden måske ikke blive helt helbredt, betændelsen kan vende tilbage eller Deres tilstand kan forværres, og De kan danne bakterier, der er resistente mod antibiotikummet.

De anbefalede doser og behandlingsvarigheden bør ikke overskrides (se pkt. 2. *Vær ekstra forsigtig med at tage [Lægemidlets navn]*).

Hvis De har taget for mange [Lægemidlets navn]-tabletter

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis De har taget mere af [Lægemidlets navn], end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet, og De føler Dem utilpas.

Hvis det er muligt, skal De tage de resterende tabletter, pakningen og denne indlægsseddel med til lægen eller apoteket for at vise, hvad De har indtaget.

Hvis De har glemt at tage [Lægemidlets navn]

Hvis De glemmer at tage Deres tablet, skal De tage den så snart De husker det samme dag. Hvis De ikke tager Deres tablet én dag, skal De tage den normale dosis (én tablet) den efterfølgende dag. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis De er usikker på, hvad De skal gøre så kontakt lægen eller apoteket.

Hvis De holder op med at tage [Lægemidlets navn]

Hvis De stopper behandlingen for tidligt, helbredes betændelsestilstanden måske ikke helt. Kontakt lægen, hvis De ønsker at stoppe behandlingen før tid.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, De er i tvivl om eller følger Dem usikker på.