

BILAGA I

**LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLNING I
MEDLEMSSTATERNA OCH NORGE OCH 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 - Spanien	QUÍMICA FARMACEUTICA BAYER, S. L. Av. Baix Llobregat, 3 y 5 08970 Sant Joan Despi - Barcelona Spanien	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

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

Inledning

Actira filmdragerade tabletter innehåller 400 mg moxifloxacin som hydroklorid. Läkemedlet är godkänt för behandling av följande bakteriella infektioner om de är orsakade av bakterier känsliga för moxifloxacin:

- Akut exacerbation av kronisk bronkit
- Samhällsförvärvad pneumoni, med undantag för svåra fall
- Akut bakteriell sinuit (korrekt diagnostiserad).

Tabletterna ska tas oralt en gång dagligen i upp till 10 dagar, beroende på indikationen. I kliniska prövningar har tabletterna studerats vid behandling som varat upp till 14 dagar. Actira godkändes första gången i juni 1999.

Detta förfarande är ett hänskjutningsförfarande efter ett förfarande för ömsesidigt erkännande som avser den ovan nämnda ansökan om ändring som inlämnades för Actira filmdragerade tabletter till referensmedlemsstaten Tyskland och de berörda medlemsstaterna AT, BE, DK, EL, ES, FI, IT, LU, PT och SE den 5 december 2006. Detta förfarande för ömsesidigt erkännande av ändring inleddes den 7 december 2006.

Förfarandet för ömsesidigt erkännande av ändringsansökan DE/H/158/01/II/32 gällde att indikationen skulle inkludera behandling av mild till måttlig bäckeninflammation, det vill säga infektioner i det övre genitala området, inbegripet salpingit och endometrit.

Invändningar mot och farhågor om effekten och säkerheten hos Actira i den förslagna indikationen togs upp under förfarandet för ömsesidigt erkännande av ändring. Med hänsyn till dessa farhågor ansåg Belgien under förfarandet för ömsesidigt erkännande att ett positivt nytta/riskförhållande inte hade påvisats och att en mer gedigen bevisning måste läggas fram för att den ansökta indikationen ska kunna godkännas.

Eftersom dessa problem inte löstes under ändringsförfarandet meddelade Belgien CHMP den 19 oktober 2007 att landet hänskjutit ärendet för ett skiljedomsförfarande enligt artikel 6.12 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003.

De viktigaste outredda farhågorna som Belgien identifierade när det gällde effekten var uppkomsten av stammar av *N. gonorrhoeae* som är resistenta mot moxifloxacin samt behandlingens genomförbarhet när det gäller den föreslagna indikationen vid klinisk tillämpning. När det gällde säkerheten gav den längre behandlingstidens varaktighet, risken för broskskador hos yngre patienter och risken för QT-förlängning upphov till farhågor.

Hänskjutningsförfarandet inleddes den 15 november 2007 med antagandet av en lista med frågor från CHMP som skulle överlämnas till innehavarna av godkännande för försäljning.

Effekt

Under det ändringsförfarande som föregick denna hänskjutning blev det uppenbart att empirisk behandling av bäckeninflammation med moxifloxacin ska undvikas på grund av den höga andelen *N. gonorrhoeae* som är resistenta mot moxifloxacin och andra kinoloner. Frågan om detta kanske kunde vara oförenligt med klinisk sed väcktes dock.

Granskningen av tillgängliga riktlinjer och uppgifter om klinisk effekt visade att moxifloxacin kan användas för behandling av bäckeninflammation i form av monoterapi först efter att resultat av mikrobiologiska undersökningar finns tillgängliga. I klinisk tillämpning är dessa fall vanligen begränsade till fall där en kombination med en godkänd agent som är aktiv mot

fluorokinolonresistenta *N. gonorrhoeae* inte är möjlig eller till fall där en annan behandling har misslyckats.

CHMP anser att moxifloxacin inte bör användas i empirisk monoterapi avseende mild till måttlig bäckeninflammation på grund av uppkomsten av fluorokinolonresistenta stammar av *N. gonorrhoeae*, om inte resistens mot moxifloxacin kan uteslutas. I klinisk tillämpning skulle detta innebära att moxifloxacin bör användas i kombination med en godkänd agent som är aktiv mot fluorokinolonresistenta *N. gonorrhoeae* (till exempel en cefalosporin) för empirisk behandling av bäckeninflammation, om inte moxifloxacinresistenta *N. gonorrhoeae* kan uteslutas.

För att innefatta alla etiologiska agenter i bäckeninflammationen bör en kombination med en annan antibiotikagrupp, såsom cefalosporiner (till exempel ceftriaxon som ges intramuskulärt 250 mg i en enda dos), ges empiriskt, något som skulle likna andra rekommenderade behandlingar som ges i kombination.

Även om det är välkänt att monoterapi ökar följsamheten skulle detta exempel på kombinationsbehandling inte minska följsamheten eftersom den föreslagna cefalosporinen bara skulle ges en gång under läkarbesöket och endast moxifloxacin skulle fortsätta att ges oralt. Även om det är bekräftat att ungefär 95 procent av de kvinnor som har en bäckeninflammation kanske ”överbehandlas” genom denna kombinationsbehandling uppvägs detta faktum av den potentiella risken för att ungefär 5 procent av en huvudsakligen mycket ung population som skulle kunna utveckla allvarliga långvariga följsjukdomar inte behandlas.

Säkerhet

I detta hänskjutningsförfarande inriktade CHMP sig på risken för mer frekvent QT-förlängning hos kvinnor, mot bakgrund av den förlängda behandlingsregimen av bäckeninflammation (14 dagar mot 5–10 dagar), risken för samtidig administration med andra QT-påverkande ämnen och möjliga broskskador inom behandlingsgruppen.

QT-förlängning är en känd önskad effekt vid behandling med moxifloxacin. Tillgängliga uppgifter gav inget bevis för ökade hjärtbesvär i samband med oral behandling med moxifloxacin jämfört med jämförelsebehandling med antibiotika, särskilt hos en yngre kvinnlig population, även om ett förlängt QT-intervall och torsades de pointes var vanligare hos kvinnor än hos män i andra prövningar. Kvinnor med bäckeninflammation är i allmänhet unga kvinnor med få underliggande sjukdomar och samtidiga behandlingar. Analysen av förekomsten av biverkningar på hjärtat visade inte att moxifloxacin utgör någon större risk än jämförelsebehandlingar hos några särskilda undergrupper av patienter med bäckeninflammation.

CHMP ansåg att kvinnor som behandlas för bäckeninflammation i upp till 14 dagar i allmänhet inte utsätter sig för någon ökad risk för biverkningar på hjärtat jämfört med de kortare behandlingsperioderna i de andra indikationerna.

När det gäller samlade biverkningar på hjärtat observerades inga skillnader mellan korta (upp till 5 dagar) och längre behandlingsperioder (upp till 15 dagar) med moxifloxacin. Dessutom har risken för QT-förlängning redan behandlats tillräckligt i produktinformationen och kommer att följas upp på ett tillfredsställande sätt av innehavaren av godkännande för försäljning under tiden efter godkännandet.

CHMP ansåg att QT-förlängning vid bäckeninflammation likväl ska regleras noga av innehavaren av godkännande för försäljning i framtida periodiska säkerhetsrapporter. Innehavaren av godkännande för försäljning åtog sig att övervaka denna biverkning i kommande periodiska säkerhetsrapporter och tillhandahålla en riskhanteringsplan där den nya indikationen mild till måttlig bäckeninflammation beaktas.

På grund av den potentiella risken för broskskador hos patienter som är under 18 år, och det faktum att bäckeninflammation mest drabbar unga kvinnor, specificerades den befintliga ordalydelsen av kontraindikation för barn och ungdomar ytterligare, nämligen att detta är kontraindicerat för patienter under 18 år.

På det hela taget instämde CHMP i att nytta/risikförhållandet för moxifloxacin i indikationen för bäckeninflammation över 14 dagar är positivt. Uppgifter och rekommendationer om att vidta åtgärder innan moxifloxacin skrivs ut tas noga upp i avdelningarna ”kontraindikationer” och ”varningar och försiktighet” i produktresumén och bipacksedeln.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

- Kommittén har behandlat hänskjutningsförfarandet om Actira med synonymer i enlighet med artikel 6.12 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 (se bilaga 1).
- Kommittén ansåg att det finns väl underbyggda uppgifter som visar Actiras effekt i indikationen *”Behandling av mild till måttlig bäckeninflammation, det vill säga infektioner i det övre genitala området, inbegripet salpingit och endometrit”*, men på grund av ökande resistens hos *N. gonorrhoeae*, ska moxifloxacin inte användas i empirisk monoterapi, om inte moxifloxacinresistenta *N. gonorrhoeae* kan uteslutas.
- Kommittén ansåg att man inte behöver räkna med ytterligare säkerhetsproblem när det gäller den påstådda indikationen jämfört med de tidigare godkända indikationerna.
- Med hänsyn till de uppgifter om effekt och säkerhet som lagts fram ansåg kommittén att nytta/riskförhållandet för Actira med synonymer vid *”Behandling av mild till måttlig bäckeninflammation, det vill säga infektioner i det övre genitala området, inbegripet salpingit och endometrit”* med de begränsningar som rör empirisk monoterapi var gynnsamt.
- CHMP rekommenderar därför en ändring av avdelningarna 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 och 5.2 i produktresumén och av de relevanta avdelningarna i bipacksedeln som anges i bilaga III för Actira med synonymer (se bilaga I).

BILAGA III
TILLÄGG TILL PRODUKTRESUMÉ,
OCH BIPACKSEDEL
(ENDAST RELEVANTA AVSNITT)

PRODUKTRESUMÉ

4. Kliniska Uppgifter

4.1 Terapeutiska indikationer

[Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter är indicerade vid behandling av följande bakteriella infektioner:

- Akut exacerbation av kronisk bronkit.
- Samhällsförvärvad pneumoni, med undantag för svåra fall.
- Akut bakteriell sinuit (korrekt diagnostiserad).
- 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.

[Läkemedlets namn] 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 avsnitt 4.4 och 5.1).

[Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter är indicerade vid behandling av ovanstående infektioner om de är orsakade av bakterier känsliga för moxifloxacin.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering (vuxna)

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 5.2 för ytterligare information).

Data för behandling av patienter med nedsatt leverfunktion är otillräcklig (se avsnitt 4.3).

Andra särskilda patientgrupper

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

Barn och ungdomar

Moxifloxacin är kontraindicerat för barn och ungdomar (<18 år). Effekt och säkerhet av moxifloxacin till barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 4.3)

Administreringsätt

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

Behandlingstidens längd

Följande behandlingstider rekommenderas för [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter:

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

I kliniska prövningar har man studerat behandling med [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter i upp till 14 dagar.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot moxifloxacin eller andra kinoloner eller mot något av de ingående hjälpämnen.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- 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 skall inte ges samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (se även avsnitt 4.5).

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.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

- 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. I dessa fall skall moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling (såsom chockbehandling) påbörjas.
- 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). Läkemedel som kan reducera kaliumnivåerna skall ges med försiktighet till patienter som behandlas med moxifloxacin.

Moxifloxacin skall användas med försiktighet till 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 arytmi (inkluderande torsade de pointes) och hjärtstillestånd (se även avsnitt 4.3). Graden av QT-förlängning kan öka med stigande koncentration av läkemedlet. Den rekommenderade dosen skall därför ej överskridas.

Nytan av moxifloxacinbehandling, speciellt vid mindre allvarliga infektioner, skall vägas mot den information som ges i detta avsnitt.

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

- Fall av fulminant hepatit, vilket kan leda till livshotande leversvikt, har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). 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 skall genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.
- 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.

- Antibiotikarelaterad kolit (inklusive pseudomembranös kolit) har rapporterats i samband med användning av bredspektrumantibiotika inklusive moxifloxacin. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under eller efter moxifloxacinbehandling. I denna situation skall lämplig åtgärd vidtagas omedelbart. Vid detta tillstånd är läkemedel som hämmar peristaltiken kontraindicerade.
- Tendinit och senruptur förekommer i samband med kinolonbehandling inklusive moxifloxacin, särskilt hos äldre patienter och hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Vid första tecknen på smärta eller inflammation, skall patienten avbryta behandlingen med moxifloxacin och vila berörd kroppsdel.
- Äldre patienter som har nedsatt njurfunktion och saknar förmåga att inta tillräckligt med vätska skall använda moxifloxacin med försiktighet, eftersom dehydrering kan öka risken för njursvikt.
- Om synförmågan blir nedsatt eller någon annan påverkan på ögonen noteras, skall en ögonspecialist snarast kontaktas.
- 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 hereditet för eller känd glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist har benägenhet för hemolytiska reaktioner när de behandlas med kinoloner. Därför skall moxifloxacin användas med försiktighet till dessa patienter.
- Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.
- 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 [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter.
- Inflammation i lilla bäckenet kan orsakas av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae*. I sådana fall skall 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, skall behandlingen omprövas.
- Beroende på brottskador på växande djur (se avsnitt 5.3) är användning av moxifloxacin kontraindicerat för barn och ungdomar <18 år (se avsnitt 4.3).

5 Farmakologiska Egenskaper

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, Fluorokinoloner
ATC-kod: J01MA14

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 resistent 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).

Interferens med mikrobiologisk diagnostik:

Behandling med moxifloxacin kan ge falskt negativa odlingar avseende *Mycobacterium spp.* genom suppression av mykobakteriers tillväxt.

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.

Känslighetsdata in vitro

EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för moxifloxacin (2006-01-31):

Organism	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> och <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
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 skall endast användas för arter som inte har fått en art-specifik brytpunkt och skall inte användas för arter där tolkningskriterier återstår att fastställa (gramnegativa anaerober).		

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI), tidigare NCCLS-brytpunkter, redovisas i tabellen nedan för testning av MIC (mg/l) eller diskdiffusionsmetoden (zondiameter [mm]) då 5 µg moxifloxacin-lapp använts.

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI) MIC- och diskdiffusionsbrytpunkter för *Staphylococcus spp.* och krävande mikroorganismer (M100-S17, 2007) och MIC-brytpunkter för anaerober (M11-A7, 2007):

Organism	Känslig	Intermediär	Resistent
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21-23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaerober	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

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
<u>Aeroba gram-positiva mikroorganismer</u> <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> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupp A)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Andra” 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 för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-resistent) ⁺
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+
Naturligt resistenta arter
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <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.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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 (geometrisk 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.

Utsöndring

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.

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

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

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.

BIPACKSEDEL

1. VAD [LÄKEMEDLETS NAMN] 400 MG FILMDRAGERADE TABLETTER ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

[Läkemedlets namn] är ett antibiotikum som tillhör kinolonfamiljen. [Läkemedlets namn] innehåller moxifloxacin som aktiv substans, vilken tillhör en grupp av antibiotika som kallas fluorokinoloner. [Läkemedlets namn] verkar genom att döda bakterier som orsakar infektioner, om de är orsakade av bakterier som är känsliga mot den aktiva substansen moxifloxacin.

[Läkemedlets namn] används på vuxna för behandling av följande bakteriella infektioner:

- Plötslig försämring av kronisk bronkit (akut exacerbation av kronisk bronkit)
 - Lunginflammation (pneumoni) som man fått utanför sjukhus, gäller ej allvarliga fall
 - Akut infektion i bihålorna (akut bakteriell sinuit)
 - Milda till måttliga infektioner i övre delarna av kvinnans underliv (inflammation i lilla bäckenet), inklusive infektioner i äggledarna och infektioner i livmoderns slemhinnor.
- Det är inte tillräckligt att behandla dessa typer av infektioner med endast [Läkemedlets namn] tabletter utan din läkare skall förskriva ytterligare ett antibiotikum som tillägg till [Läkemedlets namn] tabletter för behandling av infektioner i övre delarna av kvinnans könsorgan (se avsnitt 2. Innan du tar [Läkemedlets namn]...., Ta inte [Läkemedlets namn], Före behandling med [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter).

2. INNAN DU TAR [LÄKEMEDLETS NAMN] 400 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

Kontakta din läkare om du inte är säker på om du tillhör någon patientgrupp som beskrivs nedan.

Ta inte [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter

- Om du är allergisk (överkänslig) mot den aktiva substansen moxifloxacin, någon annan kinolon eller något av övriga innehållsämnen (se avsnitt 6. *Övriga upplysningar*) i [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter.
- Om du är gravid eller ammar
- Om du är yngre än 18 år
- Om du tidigare har haft sensjukdom eller senproblem som var relaterade till kinolonantibiotika (se avsnitt *Var särskilt försiktig...* och avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).
- Om du är född med eller har haft någon episod med fastställt onormala förändringar på elektrokardiogrammet (EKG, hjärtundersökning med hjälp av elektroder).
- Om du har obalans i blodsalterna, särskilt låga koncentrationer av kalium i blodet (hypokalemi) som inte behandlas.
- Om ditt hjärta slår mycket långsamt (bradykardi)
- Om du har ett svagt hjärta (hjärtsvikt)
- Om du tidigare har haft onormal hjärtrytm (arytmi), eller om du behandlas med läkemedel som kan ge säkerställda onormala EKG-förändringar (se avsnitt *Intag av andra läkemedel*). Detta beror på att [Läkemedlets namn] kan orsaka en speciella förändring på EKG som är en förlängning på QT-intervallet t ex fördröjd överföring av elektriska signaler.
- Om du har allvarlig leversjukdom (förhöjda leverenzymen (transaminaser) högre än 5 gånger det övre normalvärdet).

Var särskilt försiktig med [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter

Före behandling med [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter

- [Läkemedlets namn] kan ändra ditt hjärtas EKG. Om du för närvarande tar någon medicin som sänker halterna av kalium i blodet, rådgör med din läkare innan du tar [Läkemedlets namn]. Om du upplever hjärtklappning eller oregelbundna hjärtslag under behandlingstiden, bör du omedelbart informera din läkare. Han/hon kan vilja ta ett EKG för att undersöka din hjärtrytm.
- Om du har epilepsi eller annat tillstånd som kan orsaka kramper, rådgör med din läkare innan du tar [Läkemedlets namn].

- Om du eller någon i din familj har glykos-6-fosfathydrogenasbrist (en ovanlig ärftlig sjukdom), tala om det för din läkare, som talar om ifall [Läkemedlets namn] är lämpligt för dig.
- Om du som kvinna har komplicerad infektion i underlivet (t ex samtidigt med varbildning i äggledarna och äggstockarna eller i bäckenet), för vilken din läkare anser att en intravenös behandling är nödvändig, är inte behandling med [Läkemedlets namn] tabletter lämpligt.
- För behandling av milda till måttliga infektioner i kvinnans underliv kan din läkare även förskriva ett annat antibiotikum som tillägg till [Läkemedlets namn]. Om ingen förbättring av symtomen ses efter 3 dagars behandling, kontakta din läkare.

Under behandling med [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter

- Risken för hjärtbiverkningar kan öka om dosen ökas. Därför skall du följa angiven dosering.
- Det finns en liten risk för att du kan få en allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en anafylaktisk reaktion/shock), redan vid första dosen, med följande symtom: täthet i bröstet, yr i huvudet, sjukdomskänsla eller svimning, eller yrsel när du står upp. Om detta uppträder, sluta ta [Läkemedlets namn] och sök läkarhjälp genast.
- [Läkemedlets namn] kan orsaka plötslig och svår inflammation i levern vilket kan leda till livshotande leversvikt (se avsnitt 4. *Eventuella biverkningar*). Kontakta din läkare innan du fortsätter behandlingen om du utvecklar tecken såsom plötslig sjukdomskänsla och/eller illamående i kombination med gulnande ögonvitor, mörk urin, klåda i huden, blödningstendenser eller hjärnsjukdom orsakad av levern (symtom på nedsatt leverfunktion eller en plötslig och svår inflammation i levern).
- Du kan få besvär med diarré under eller efter det att du tagit antibiotika, inklusive [Läkemedlets namn]. Om detta blir allvarligt eller långvarigt eller om du märker att avföringen innehåller blod eller slem skall du genast avsluta [Läkemedlets namn]behandlingen och ta kontakt med din läkare. I denna situation skall du inte ta något läkemedel som stoppar eller minskar tarmens rörlighet.
- [Läkemedlets namn] kan tillfälligtvis orsaka smärtor och inflammation i dina senor, särskilt om du är äldre eller om du samtidigt behandlas med kortikosteroider. Vid första tecken på någon smärta eller inflammation skall du sluta ta [Läkemedlets namn], vila den berörda kroppsdel och kontakta din läkare omedelbart.
- Om du är äldre och har njurproblem var då noga med att dricka tillräckligt eftersom uttorkning kan öka risken för njursvikt.
- Om du får försämrad syn eller om du får några andra problem med ögonen under tiden du tar [Läkemedlets namn], kontakta en ögonspecialist omedelbart.
- Kinoloner kan göra så att din hud blir mer känslig för solljus eller UV-strålar. Du skall undvika en längre tids exponering för solljus eller starkt solljus och skall inte sola i solarium eller någon annan UV-ljuslampa under [Läkemedlets namn]behandling.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel förutom [Läkemedlets namn], även receptfria sådana.

För [Läkemedlets namn] bör du känna till följande:

- Om du tar [Läkemedlets namn] och andra läkemedel som kan påverka ditt hjärta finna en ökad risk för förändrad hjärtrytm. Ta därför inte [Läkemedlets namn] tillsammans med följande läkemedel:
- Läkemedel som tillhör gruppen antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), neuroleptika (t ex fentiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid), tricykliska antidepressiva medel, vissa antimikrobiella medel (sparfloxacin, intravenöst erytromycin, pentamidin, antimalariamedel särskilt halofantrin), vissa antihistaminer (t ex terfenadin, astemizol, mizolastin) samt andra läkemedel (t ex cisaprid, intravenöst vinkamin, bepridil, difemanil).

- Ett läkemedel som innehåller magnesium eller aluminium såsom antacida mot matsmältningsbesvär, eller någon annan medicin som innehåller järn eller zink, medicin som innehåller didanosin eller medicin som innehåller sukralfat för behandling av besvär i mag-tarmkanalen kan minska effekten av [Läkemedlets namn]. Ta därför [Läkemedlets namn] 6 timmar före eller efter det att du tagit dessa andra läkemedel.
- Om du tar medicinskt kol oralt samtidigt som [Läkemedlets namn] minskas effekten av [Läkemedlets namn]. Därför rekommenderas det att dessa mediciner inte skall tas samtidigt.
- Om du samtidigt behandlas med oralt antikoagulantia (t ex warfarin), kan det bli nödvändigt för din läkare att undersöka din koagulationstid.

Intag av [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter med mat och dryck

Effekten av [Läkemedlets namn] påverkas inte av mat eller mjölkprodukter.

Graviditet och amning

Ta inte [Läkemedlets namn] om du är gravid eller ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

[Läkemedlets namn] kan göra att du känner dig yr och svimfärdig. Om du känner detta skall du inte köra eller hantera maskiner.

Du är *själv ansvarig* för att bedöma om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbete som kräver skärpt vaksamhet. En av faktorerna som kan påverka din förmåga i dessa avseenden är användning av läkemedel på grund av deras effekter och/eller biverkningar. Beskrivning av dessa effekter och biverkningar finns i andra avsnitt. Läs därför all information i denna bipacksedel för vägledning. Diskutera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Viktig information om några innehållsämnen i [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter.

[Läkemedlets namn] tabletter innehåller laktos. Om du har fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar [Läkemedlets namn].

3. HUR DU TAR [LÄKEMEDLETS NAMN] 400 mg FILMDRAGERADE TABLETTER.

Ta alltid [Läkemedlets namn] enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos för vuxna är en 400 mg-tablett en gång dagligen.

[Läkemedlets namn] tabletter skall tas oralt. Svälj tabletten hel (för att inte känna den bittra smaken) och tillsammans med riklig mängd vätska. Du kan ta [Läkemedlets namn] med eller utan mat. Det rekommenderas att ta tabletten vid ungefär samma tid varje dag.

Man behöver inte ändra dosen till äldre patienter, till patienter med låg kroppsvikt eller till patienter med njurproblem.

Hur länge behandlingen med [Läkemedlets namn] skall pågå beror på typen av infektion. Om inte din läkare ordinerar något annat rekommenderas följande behandlingstider:

- | | |
|---|------------|
| - Plötslig försämring av kronisk bronkit (akut exacerbation av kronisk bronkit) | 5-10 dagar |
| - Lunginflammation (pneumoni) som man fått utanför sjukhus, gäller ej allvarliga fall | 10 dagar |
| - Akut infektion i bihålorna (akut bakteriell sinusit) | 7 dagar |
| - Milda till måttliga infektioner i övre delarna av kvinnans underliv (inflammation i lilla bäckenet), inklusive infektioner i äggledarna och infektioner i livmoderns slemhinnor). | 14 dagar |

Det är viktigt att du fullföljer hela kuren, även om du känner dig bättre efter några dagar. Om du slutar ta denna medicin för tidigt kan infektionen inte vara tillräckligt behandlad, infektionen kan komma tillbaka eller ditt allmäntillstånd försämras och du kan även utveckla bakteriell resistens mot antibiotika.

Den rekommenderade dosen och behandlingstiden skall inte överskridas (se avsnitt 2. *Innan du tar [Läkemedlets namn], Var särskilt försiktig med [Läkemedlets namn]*)

Om du har tagit för stor mängd av [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter.

Om du tar mer än den förskrivna dosen (1 tablett per dag), sök medicinskt råd omedelbart och om möjligt ta med en överbliven tablett eller förpackningen eller denna bipacksedel och visa läkaren eller apotekspersonalen vilket läkemedel du tagit.

Om du har glömt att ta [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter

Om du glömmer att ta din tablett så skall du ta den så snart du kommer ihåg under samma dag. Om du inte tar inte tar någon tablett under en dag, ta din normala dos (en tablett) nästa dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du är osäker på hur du skall göra ta kontakt med läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta [Läkemedlets namn] 400 mg filmdragerade tabletter.

Om du slutar ta denna medicin för tidigt kan infektionen inte vara tillräckligt behandlad. Kontakta din läkare om du önskar sluta ta dina tabletter innan behandlingstidens slut.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.