

BILAGA I

**LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, LÄKEMEDLENS STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I
MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat/ EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels form</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll Koncentration</u>
Österrike	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland		Octegra 400 mg - Infusionslösung	400 mg	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg / 250 ml
Belgien	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland		Proflox	400 mg	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg / 250 ml
Frankrike		Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Octegra 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg / 250 ml
Tyskland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland		Octegra 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg / 250 ml
Grekland	Elpen Pharmaceutical Co, Inc 95, Marathonos Avenue 190-09 Pikermi Grekland		Octegra	400 mg	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg / 250 ml
Luxembourg	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland		Proflox	400 mg	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg / 250 ml
Nederländerna	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland		Octegra 400 mg/250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg / 250 ml

<u>Medlemsstat/ EU/EEA</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels form</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll Koncentration</u>
Portugal		Bialfar - Produtos Farmacêuticos S.A. À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Proflox	400 mg	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg / 250 ml

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL POSITIVT YTTRANDE OCH
ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV OCTEGRA OCH ASSOCIERADE NAMN (SE BILAGA I)

Moxifloxacinhydroklorid är ett syntetiskt antibakteriellt medel i gruppen fluorokinoloner. Den första ansökan om intravenöst moxifloxacin för användning vid samhällsförvärd pneumoni (CAP) 2002 omfattade data från 550 moxifloxacinbehandlade försökspersoner från två kontrollerade kliniska prövningar, vilken sedan kompletterades med ytterligare 942 försökspersoner från ytterligare fem studier rörande samhällsförvärd pneumoni. Den kliniska utvecklingsplanen för komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner bestod av två kontrollerade studier som utgjorde grunden för godkännandet. Intravenöst moxifloxacin vid samhällsförvärd pneumoni godkändes genom ett förfarande för ömsesidigt godkännande (MRP) i två omgångar, 2002 och 2004. Intravenöst moxifloxacin vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner godkändes 2005 i alla länder som redan hade godkänt den intravenösa formuleringen för användning vid samhällsförvärd pneumoni. Inget samförstånd hade uppnåtts 60 dagar efter hänskjutandet till samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)), och förfarandet hänsköts därför till kommittén för humanläkemedel (CHMP). Den viktigaste frågan var behovet av ytterligare inskränkning av användningsvillkoren. Man ansåg att samma restriktioner som CHMP redan antagit för oralt moxifloxacin vid behandling av samhällsförvärd pneumoni skulle gälla för indikationerna samhällsförvärd pneumoni och komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner. Intravenöst moxifloxacin följs nästan alltid av oral behandling och som sådan ska restriktionen för användning av oralt moxifloxacin återspeglas i produktresumén för den intravenösa produkten. CHMP antog en lista med frågor att besvaras av den sökande.

Behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Den sökande diskuterade effekt och säkerhet vid sekventiellt intravenöst/oralt moxifloxacin vid behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner och drog slutsatsen att man hade visat ”non-inferiority” (ingen underlägsenhet) och att de kliniska studierna och säkerhetsdata efter godkännande för försäljning inte gav några bevis för att moxifloxacinbehandlade patienter löper större risk för sjuklighet, även avseende hjärt- och leversjukdomar, än patienter som får jämförelseantibiotika. CHMP beaktade den sökandes svar, men ansåg att data indikerade att moxifloxacin troligtvis inte är lika bra som den jämförda behandlingen. Den nedre gränsen för 95 procent konfidensintervall (KI) överskred eller låg på gränsen till – 10 procent vid den primära analysen, vilket styrker uppfattningen att intravenöst/peroralt moxifloxacin inte är en optimal generell behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner. Utfall indelat efter patogen organism visade inte några potentiellt alarmerande skillnader mellan behandlingarna. Det fanns dock en antydning om att moxifloxacin kanske inte är lika effektivt mot anaeroba organismer, vilket kan korrelera med en ojämn aktivitet in vitro mot anaeroba arter. Viktigast var att responsfrekvenserna vid stafylokockinfektioner var jämförbara mellan behandlingarna liksom responsen hos det relativt lilla antalet grupp A-streptokockinfektioner. Totalt sett anser CHMP att data avseende effekten av intravenöst/peroralt moxifloxacin inte är särskilt imponerande och detta faktum måste vägas mot säkerhetsprofilen, vilket diskuteras nedan. CHMP anser att nytta-riskförhållandet för intravenöst/peroralt moxifloxacin vid behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner endast är gynnsamt om användningsindikationen begränsas.

Den sökande presenterade resultaten från två studier och drog slutsatsen att den bakteriologiska responsen på moxifloxacin gav stöd åt den kliniska responsen och att de bakteriologiska avdödningsfrekvenserna för moxifloxacin visade god överensstämmelse mellan de två studierna. CHMP stod dock fast vid sin ståndpunkt att klinisk och mikrobiologisk respons talar för slutsatsen att intravenöst/peroralt moxifloxacin inte tillhör de optimala behandlingarna vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Den sökande diskuterade säkerhetsöversikten för sekventiellt intravenöst/oralt moxifloxacin, totalt sett och specifikt vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, och analyserade data över frekvensen av leverbiverkningar i kliniska studier av sekventiell intravenös/oral behandling (totalt och

vid komplicerade hud- och mjukdelinfektioner). Man ansåg att det inte fanns någon skillnad i total förekomst av leverbiverkningar och läkemedelsbiverkningar mellan moxifloxacin och jämförelseantibiotika. Den sammantagna översikten över spontana biverkningsrapporter avseende allvarliga ”potentiella läkemedelsrelaterade leverbiverkningar” vid enbart intravenös eller vid intravenös/oral sekventiell behandling tydde på att allvarliga moxifloxacin-inducerade leverbiverkningar var mycket sällsynta, oförutsägbara och idiosynkratiska, och att nytta-riskförhållandet inte hade förändrats för intravenöst moxifloxacin. En analys av hjärtsäkerhet i kliniska studier av sekventiell intravenös/oral behandling (totalt och vid komplicerade hud- och mjukdelinfektioner) presenterades tillsammans med en översikt över förekomsten av behandlingsutlösta biverkningar som var relevanta som surrogatmarkörer för arytmi. Den sökande diskuterade därefter den sammantagna översikten över spontana biverkningsrapporter avseende ”QT/QT_c-förlängning” och ”Torsade de pointes” vid enbart intravenös behandling och vid intravenös/peroral sekventiell behandling. Den sökande drog slutsatsen att det inte fanns några skillnader mellan moxifloxacin och jämförelseantibiotika vid jämförelse av totalt antal och frekvens av rapporter över potentiella läkemedelsrelaterade leverbiverkningar. Frekvenserna av hjärtbiverkningar och biverkningar var likartade och observationsstudier efter godkännande för försäljning samt övervakning av spontana biverkningar efter godkännande för försäljning visar inte på att intravenöst/oralt moxifloxacin är förknippat med en signifikant högre risk för lever- eller hjärtbiverkningar än standardbehandling. Den sökande accepterade restriktionen för komplicerade hud- och mjukdelinfektioner till andrahandsbehandling, tillsammans med en varning för MRSA (meticillinresistent *Staphylococcus aureus*) i avsnitt 4.4. Följande ordalydelse antogs:

”Komplexerade hud- och mjukdelinfektioner endast då det bedöms vara olämpligt att använda de antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för inledande behandling av denna infektion (se avsnitt 4.4)”

Behandling av samhällsförvärd pneumoni, CAP

CHMP ansåg att användning av intravenöst moxifloxacin för behandling av samhällsförvärd pneumoni bör begränsas av samma ordalydelse som indikationen komplicerade hud- och mjukdelinfektioner. CHMP bad den sökande att diskutera denna fråga närmare. Den sökande beskrev ingående fördelarna med moxifloxacin vid behandling av samhällsförvärd pneumoni som kräver inledande intravenös behandling, och presenterade data från kliniska studier av effekten av intravenöst/oralt moxifloxacin, leversäkerhet vid sekventiell intravenös/oral behandling och från studier av hjärtsäkerhet vid intravenös/oral behandling. Den sökande drog slutsatsen att moxifloxacin har förhöjd aktivitet mot stammar av *S. pneumoniae*, både stammar känsliga för och resistenta mot penicillin/makrolid, är aktivt mot patogener förknippade med atypisk pneumoni och uppvisar jämn effekt hos sjukhuspatienter som kräver inledande intravenös behandling. Den sökande hävdade också växande bevis på att moxifloxacin har den bästa farmakokinetiska/farmakodynamiska profilen för undvikande av resistensselektion bland de fluorokinoloner för luftvägsinfektioner som för närvarande finns tillgängliga i Europa. Totalt 6 intravenösa/perorala studier på samhällsförvärd pneumoni presenterades, men sammanslagningen av data från alla studier ansågs olämplig och totalt sett tydde dessa data på att moxifloxacin eventuellt inte är lika bra som en mycket bra jämförande behandling. Då det inte fanns några uppenbara skäl till avslag för indikationen samhällsförvärd pneumoni, ansåg CHMP att dessa mindre imponerande data måste vägas mot säkerhetsproblemen. CHMP anser att man ska ta hänsyn till alla säkerhetsdata gällande användning av moxifloxacin (intravenöst och oralt samt intravenöst/peroralt) sammantagna vid bedömning av total nytta-risk, och därför gäller den säkerhetsprofil som beskrivits för oral administrering även för intravenös administrering, under antagandet att skillnaden i farmakokinetik och i patient- och infektionskaraktistika för dem som behöver inledande intravenös behandling troligtvis ökar eventuella risker i samband med systemisk administrering. CHMP ansåg att moxifloxacins effekter på QT_c tyder på en korrelation mellan plasmakoncentration och QT_c. De data som samlats in under de första två studierna av samhällsförvärd pneumoni visar att det är större sannolikhet att patienter får en märkbar ökning av QT_c med intravenöst moxifloxacin. Analysen av QT_c-värden som ligger utanför gränsvärdena visade en konsekvent ökad risk med moxifloxacin när det gäller data från studier av samhällsförvärd pneumoni där det finns EKG-data. Potentiell samsjuklighet (komorbiditet) förändrar inte det faktum att intravenös administrering innebär en ökad risk jämfört med jämförelseantibiotika, däribland i

studien på äldre. CHMP tillstår att ett läkemedel som förlänger QT_c inte nödvändigtvis innebär högre risk för hjärtbiverkningar, inklusive arytmier. Mot bakgrund av de biverknings- och hjärtsäkerhetsdata som inlämnats av den sökande, fanns det dock skillnader mellan de två behandlingsgrupperna med avseende på frekvensen av kliniska biverkningar som kan anses vara surrogatmarkörer för QT_c-förlängning, eftersom högre förekomst av kammartakykardi och hjärtstillestånd observerades i moxifloxacingruppen. Dessutom visar data efter godkännande för försäljning att betydande och allvarliga biverkningar i samband med QT_c-förlängning faktiskt förekommer. Data efter godkännande för försäljning visar att patienter har fått moxifloxacin trots kontraindikationerna och varningarna i produktresumén, och därför är det inte sannolikt att en förstärkning av dessa försiktighetsåtgärder i produktresumén åstadkommer någon större beteendeförändring. Det faktum att moxifloxacin metaboliseras i stor utsträckning leder till frågor avseende dess levertoxiska potential. De spontana rapporteringsfrekvenserna är högre för intravenös/sekventiell behandling än för oral behandling och den sökandes argument att detta förklaras av en högre bakgrundssjuklighet i den population som behandlas med intravenöst/peroralt moxifloxacin jämfört med dem som endast behandlas med peroralt moxifloxacin kan delvis accepteras. Sådana data kan dock tyda på en reellt ökad risk för levertoxicitet med den intravenösa formuleringen. Beträffande risken för leverbiverkningar i samband med intravenöst/peroralt moxifloxacin, kan den större bakgrundssjukligheten/kliniska övervakningen delvis förklara de ökade frekvenserna, men det är ändå troligt att den är kopplad till den högre biotillgängligheten hos den intravenösa formuleringen. Data tyder på att moxifloxacin innebär en risk för allvarlig levertoxicitet, vilken är minst fördubblad jämfört med jämförelseantibiotika, och CHMP anser att överensstämmelsen mellan dessa riskbedömningar är ett tydligt tecken på en ökad risk för levertoxicitet, vilket ger stöd för att det inte ska användas som förstahandsbehandling vid de föreslagna indikationerna. Sammanfattningsvis anses effektdata för intravenöst/peroralt moxifloxacin vid behandling av samhällsförvärd pneumoni och komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner vara tillräckliga, men inte överväldigande övertygande och tyder på att intravenöst/peroralt moxifloxacin inte tillhör de optimala behandlingarna vid någon av dessa indikationer. CHMP instämmer inte i argumentet att nytta-risk är annorlunda för patienter i behov av inledande intravenös behandling, eftersom man kan hävda att dessa patienter faktiskt löper större risk för att drabbas av biverkningar.

Den sökande presenterade en sammanfattning av undersökningen av de relevanta bakteriarternas känslighet för moxifloxacin genom en systematisk litteraturöversikt. Data visade ingen ny minskning av känsligheten för moxifloxacin och den sökande drog slutsatsen att känsligheten hos relevanta arter återspeglades på ett korrekt sätt i avsnitt 5.1 i produktresumén utan några signifikanta tendenser eller förändringar. Den sökande diskuterade också möjligheten till europeisk övervakning och föreslog att man skulle åta sig en årlig övervakningsplan för att samla in MIC-data för moxifloxacin i europeiska länder. CHMP ansåg att litteraturöversikterna varken var välgrundade eller till någon hjälp. En prospektiv övervakningsstudie skulle behöva vara mycket noggrant utformad så att de data som samlas in år efter år kan jämföras med en viss grad av tillförsikt och den sökandes förslag skulle inte uppfylla detta krav. Om sådana data var nödvändiga borde den sökande arbeta med redan etablerade projekt, som är lämpligt utformade för att samla in tillförlitliga data prospektivt.

Den sökande diskuterade de många faktorer som påverkar QT-intervallet och anförde att även om förlängning av QT_c-intervallet ofta används som surrogatmarkör för risken att utveckla kammararytmier såsom Torsade de pointes (TdP), finns det ingen enighet om vilken grad av QT-förlängning som anses ha klinisk signifikans. Förhållandet mellan moxifloxacin-koncentrationer och förändring av QT_c-intervall undersöktes i studier av samhällsförvärd pneumoni och komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, och fas III-prövningarna tydde på likartade resultat för moxifloxacin och jämförda läkemedel. I kliniska fas III- och fas IV-studier var frekvenserna av hjärtbiverkningar, läkemedelsrelaterade hjärtbiverkningar och allvarliga hjärtbiverkningar likartade för moxifloxacin och det jämförda läkemedlet. Detta gällde total incidensfrekvens vid intravenös/oral behandling och under inledande intravenös behandling. Intravenöst moxifloxacin var inte förknippat med ökad förekomst av biverkningar som kunde anses vara surrogatmarkörer för en QT_c-relaterad arytm. Den sökande drog slutsatsen att den QT_c-förlängning som observerats med moxifloxacin inte har medfört högre risk för att utveckla kliniska hjärtbiverkningar, däribland arytmier, jämfört med andra medel. Den sökande föreslog tillägg av ett avsnitt om QT_c-intervall i avsnitt 4.4, liksom den följande varningsrutan i början av avsnitt 4.4.

Moxifloxacin har visat sig förlänga QT_c-intervallet i EKG hos vissa patienter. QT-förlängningens storlek kan öka med ökande plasmakoncentrationer på grund av snabb intravenös infusion. Därför ska infusionens varaktighet inte vara kortare än de rekommenderade 60 minuterna och den intravenösa dosen på 400 mg en gång per dag ska inte överskridas. Se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5.

Den sökande anser att den nu föreslagna produktresumén innehåller tillräckliga varningar avseende de patientgrupper som löper risk och eventuella försiktighetsåtgärder som ska beaktas före administrering av intravenöst moxifloxacin. Avseende avsnitt 5.2 i produktresumén samtyckte den sökande till att ta bort brytpunktskriterierna för diskdiffusion och MIC för aeroba bakterier enligt CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute™) men behöll CLSI-rekommendationerna för anaeroba bakterier i produktresumén. Detta eftersom det inte finns några MIC-brytpunkter fastställda av EUCAST, vilket gör CLSI-standarden till den enda tillgängliga referens som kan vägleda läkare. CHMP höll inte med om den sökandes slutsatser, även om varningsrutan ansågs lämplig. Den text som föreslagits för avsnitt 4.4 förkortades i avsikt att göra den tydligare.

Eftersom ett antal frågor fortfarande behövde klargöras, antog CHMP en lista med obesvarade frågor som den sökande skulle besvara. Den sökande gav ytterligare motiveringar till stöd för indikationen komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Effekt vid behandling av samhällsförvärd pneumoni

Den sökande ansåg att intravenöst moxifloxacin hade visat ”non-inferiority” (ingen underlägsenhet) eller ”superiority” (överlägsenhet) i sex kontrollerade studier omfattande mer än 1 100 moxifloxacinbehandlade patienter. Moxifloxacin visade effekt mot *S. pneumoniae* och patogener som är förknippade med atypisk pneumoni och den sökande diskuterade också data insamlade av kompetensnätverket CAPNETZ. Slutligen hävdade den sökande att moxifloxacins bättre potens och farmakokinetik gör att selektion av kinolonresistenta isolat av *S. pneumoniae* undviks. CHMP noterade att även om de fördefinierade gränserna för ”non-inferiority” hade uppfyllts, så visar data att intravenöst moxifloxacin inte var lika bra som de bästa tillgängliga behandlingarna. Dessutom anses de jämförelser som gjorts inte vara tillräckligt stabila och sammanslagningen av data vara olämplig på grund av den stora variationen hos de jämförda behandlingarna och de patientgrupper som behandlats. Med avseende på patogener förknippade med atypisk pneumoni måste data tolkas med yttersta försiktighet. Den allmänna förekomsten av resistenta pneumokocker varierar mycket i hela EU och detta återspeglas i olika behandlingsriktlinjer, exempelvis behovet av att använda höga doser av betalaktamläkemedel, kombinationsbehandling eller att använda fluorokinoloner i vissa områden. Det finns inga kliniska data som visar att moxifloxacin är aktivt mot pneumokocker som är okänsliga för andra fluorokinoloner till följd av förvärdad resistens. Varken CAPNETZ-data eller metaanalysen ger stöd för slutsatsen att moxifloxacin är bättre än alternativen. Farmakokinetiska/farmakodynamiska förutsägelser om sannolikheten för att levofloxacin och moxifloxacin selekterar för resistens är vetenskapligt rimliga men kliniskt inte helt bekräftade. De tendenser som beskrivs kräver många års observationer innan ett tydligt samband mellan användning av någon fluorokinolon och resistensmönster, inklusive mutationsmönster, kan fastställas. Den föreslagna begränsade indikationen utesluter inte användning av moxifloxacin vid den inledande behandlingen av samhällsförvärd pneumoni i enlighet med de lokala/regionala/nationella riktlinjerna. Slutligen accepterar CHMP att moxifloxacin kan vara indicerat för behandling av samhällsförvärd pneumoni, men trots data måste man komma ihåg att säkerhet och nytta-risk var de viktigaste frågorna som orsakade hänskjutandet och därför måste slutsatsen att moxifloxacin har acceptabel effekt beaktas i sitt sammanhang.

Säkerhet vid behandling av samhällsförvärd pneumoni

Den sökande upprepade att de QT_c-förändringar som observerats inte medfört någon högre risk för att utveckla en klinisk hjärtbiverkning. Inga Toursade de pointes rapporterades hos över 15 000 patienter i kliniska studier och hos över 90 000 patienter i studier efter godkännande för försäljning, och frekvensen av behandlingsutlösta allvarliga hjärtbiverkningar var likartad med den för jämförelseläkemedlet. Den sökande presenterade på nytt data från de sammanslagna studierna på

samhällsförvärvad pneumoni, och anförde att biverkningar och läkemedelsreaktioner var något mindre vanliga hos patienter som behandlades med moxifloxacin. De toxikologiska försöken visade inte att levern tillhörde de främsta målorganen för moxifloxacin och inga specifika riskfaktorer för svåra leverbiverkningar identifierades. CHMP vidhöll sin tidigare ståndpunkt eftersom inga nya data tillhandahölls. Enkla jämförelser mellan moxifloxacin och sammanslagna jämförelseläkemedel är missvisande på grund av variationen hos de jämförda behandlingar som användes. En tidig utvärdering av moxifloxacins effekter på QT_c visade en korrelation mellan plasmakoncentrationer och QT_c hos friska försökspersoner. Ökningarna av QT_c var signifikant högre hos friska äldre försökspersoner efter moxifloxacin jämfört med placebo. Sannolikheten att patienterna fick en märkbar ökning av QT_c var större med intravenöst moxifloxacin än med oralt moxifloxacin. Inlämnade EKG-data och analysen av QT_c-värden som låg utanför gränsvärdena visade en konsekvent ökad risk med moxifloxacin i studierna med EKG-data. Man måste ta hänsyn till alla biverkningar som eventuellt kan återspegla arytmier och därför upprepades frågorna gällande levertoxicitet. Baserat på säkerhet och nytta-risk vidhöll CHMP sin ståndpunkt att båda indikationerna för användning av intravenöst moxifloxacin ska begränsas och med samma ordalydelse som för indikationen komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Den sökande deltog i en muntlig förklaring vid CHMP:s möte i maj 2009, då den sökandes argument och data som tidigare inlämnats i form av skriftliga svar återupprepades. CHMP vidhöll sin tidigare ståndpunkt. Dessutom ombads den sökande att åta sig att ändra produktresumén för moxifloxacin-tabletterna för att få den att stämma överens med den intravenösa formuleringen, och klargöra att tabletterna kan användas för komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner och samhällsförvärvad pneumoni av alla svårighetsgrader, så att ett byte till oral behandling anses lämpligt. Den ordalydelse som skulle användas beslutades av CHMP och meddelades den sökande.

Slutligen menar CHMP att effekten av moxifloxacin i de två indikationer som ansökan gäller inte är alltför imponerande. I flera fall låg den nedre gränsen för 95 procent KI för behandlingsskillnaderna i enskilda studier på gränsvärdet, i vissa fall med betydande numerisk underlägsenhet för moxifloxacin jämfört med jämförelseläkemedlen. Inga fördelar kan förväntas med moxifloxacin framför godkända fluorokinoloner i de indikationer som ansökan gäller utom framför ciprofloxacin vid samhällsförvärvad pneumoni (på grund av den inneboende låga aktiviteten hos ciprofloxacin mot *S. pneumoniae*). I synnerhet finns det inga kliniska bevis som stödjer påståendet att moxifloxacin förblir kliniskt aktivt mot organismer som har förvärvat minskad känslighet för andra fluorokinoloner. Även om effektdata är tillräckliga för att ge stöd för indikationen samhällsförvärvad pneumoni, tyder de på att moxifloxacin eventuellt inte är lika effektivt som vissa alternativa behandlingar.

SKÅL TILL POSTIVT YTTRANDE OCH ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

Avslutningsvis ansåg CHMP att användning av intravenöst moxifloxacin för behandling av samhällsförvärvad pneumoni eller komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner ska begränsas enligt följande:

[Moxifloxacin] 400 mg infusionsvätska, lösning, är indicerat för behandling av

- *samhällsförvärvad pneumoni*
- *komplexerade hud- och mjukdelsinfektioner.*

Moxifloxacin ska endast användas om det bedöms vara olämpligt att använda antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för inledande behandling av dessa infektioner.

Hänsyn ska tas till officiella vägledningar om lämplig användning av antibakteriella medel.

Det bedömdes att effekten av moxifloxacin vid de två indikationer som ansökan gäller är tillräcklig.

Säkerhetsprofilen för oralt moxifloxacin gäller även intravenöst moxifloxacin och det finns särskilda frågor gällande levertoxicitet och biverkningar till följd av moxifloxacins effekter på hjärtats överledning. Riskerna kan vara ännu större vid intravenös användning på grund av skillnaderna i

farmakokinetik och den sannolikt högre benägenheten hos patienter med svårare samhällsförvärd pneumoni och med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner att utveckla vissa biverkningar.

Med hänsyn till dessa överväganden stödjer CHMP inte den sökandes påstående att skillnaden i nytta-riskförhållandet mellan oral och intravenös användning rättfärdigar en förbehållslös indikation för användning av intravenöst moxifloxacin vid behandling av samhällsförvärd pneumoni.

CHMP har rekommenderat ändring av produktresumén och godkännandena för försäljning av Octegra och associerade namn, för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III (se bilaga I) med beaktande av följande:

- Effekten av intravenöst (följt av peroralt) moxifloxacin vid behandling av samhällsförvärd pneumoni och komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner är fastställd, men säkerhetsprofilen för intravenöst moxifloxacin när det används för behandling av samhällsförvärd pneumoni eller komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner väcker en del frågor, särskilt med avseende på levertoxicitet och effekter på hjärtats överledning.
- Nyttariskförhållandet vid användning av moxifloxacin för behandling av dessa infektioner ansågs vara fördelaktigt endast när det bedöms som olämpligt att använda de antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för inledande behandling av dessa infektioner.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Observera: Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är den version som är giltig vid tidpunkten för Kommissionens beslut.

Efter Kommissionens beslut kommer medlemsstaternas läkemedelsmyndigheter i samarbete med referenslandets läkemedelsmyndighet att uppdatera produktinformationen efter behov.

Därför behöver denna produktresumé, märkning och bipacksedel inte nödvändigtvis representera de nuvarande godkända texterna.

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Octegra och associerade namn (se bilaga I), 400 mg/250 ml infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 flaska eller påse på 250 ml innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid).
1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin (som hydroklorid).

Hjälpämnen: 250 ml infusionsvätska, lösning, innehåller 34 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning
Klar, gul lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Octegra är indicerat vid behandling av:

- Samhällsförvärd pneumoni (CAP)
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner (cSSSI)

Moxifloxacin ska endast användas när det anses olämpligt att använda antibakteriella medel, som vanligen rekommenderas för den initiala behandlingen av dessa infektioner

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

4.2 Dosering och administreringssätt

400 mg moxifloxacin, givet som infusion en gång dagligen.

Initial intravenös infusionsbehandling kan följas av oral behandling med moxifloxacin 400 mg tabletter, när detta är kliniskt indicerat.

I kliniska prövningar bytte de flesta av patienterna till oral behandling inom 4 dagar (CAP) eller 6 dagar (cSSSI). Den rekommenderade totala behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7-14 dagar CAP och 7-21 dagar vid (cSSSI)

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 vidare avsnitt 5.2).
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 växande ungdomar. Effekt och säkerhet för behandling med moxifloxacin av barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För intravenöst bruk, **konstant infusion under 60 minuter** (se avsnitt 4.4).

Om så krävs kan infusionsvätskan administreras via flervägsckran, samtidigt med kompatibel infusionslösning (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot moxifloxacin eller andra kinoloner eller mot något hjälpämne.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Barn och växande ungdomar.
- 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 arytm.

Moxifloxacin skall inte ges samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

På grund av begränsad erfarenhet är Octegra också kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) och till patienter med transaminasstegring >5 gånger övre normalvärdet.

4.4 Varningar och försiktighet

Moxifloxacin har visat sig kunna förlänga QTc-intervallet i elektrokardiogrammet hos vissa patienter. Graden av QT-förlängning kan öka med ökade plasmakoncentrationer på grund av snabb intravenös infusion. Därför skall infusionstiden inte vara kortare än de rekommenderade 60 minuterna och den intravenösa dosen på 400 mg en gång per dag skall inte överskridas. För mer detaljer se nedanstående samt avsnitt 4.3 och 4.5.

- Behandling med moxifloxacin ska avslutas om det under behandlingen uppkommer tecken eller symtom som kan vara relaterade till hjärtarytmi, med eller utan EKG fynd.
Moxifloxacin skall användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan predisponera för hjärtarytmier (t ex akut myokardiell ischemi), eftersom de kan ha en ökad risk för ventrikulär arytm (inkluderande torsade de pointes) och hjärtstillestånd. Se även avsnitt 4.3 och 4.5).
Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. Se även avsnitt 4.3.
Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som associerats med klinisk signifikant bradykardi. Se även avsnitt 4.3.
Kvinnliga patienter och äldre patienter kan vara mer känsliga för effekten av läkemedel som ger QT-förlängning såsom moxifloxacin och därför krävs speciell försiktighet.

- Moxifloxacin infusionsvätska, lösning är endast avsedd för att ges som intravenös infusion. Intra-arteriell administrering ska undvikas eftersom prekliniska studier visade att denna administreringsväg orsakade inflammation i den peri-arteriella vävnaden.
- Hypersensitivitet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner inklusive moxifloxacin efter första administreringstillfället. Anafylaktisk reaktion kan leda till livshotande chock, i vissa fall redan i samband med första administreringstillfället. I dessa fall skall moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig akutbehandling (såsom chockbehandling) påbörjas.
- Fall av fulminant hepatit, vilket kan leda till leversvikt (inklusive dödsfall), har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådask 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.
- Fall av bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Patienten ska rådask att kontakta läkare omedelbart innan behandlingen fortsätter om hud- eller slemhinnereaktioner uppträder.
- 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 diarré (AAD) och antibiotikarelaterad kolit (AAC), 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 moxifloxacin-behandling. Om AAD eller AAC misstänks eller bekräftas skall 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.
- 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.
- Moxifloxacin ska användas med försiktighet hos patienter med myastenia gravis eftersom symtomen kan förvärras.
- Tendinit och senruptur kan förekomma 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 behandlingen med moxifloxacin avbrytas och patienten rådask att vila berörd kroppsdel.
- 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.
- 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.
- Klinisk effekt har inte fastställts för moxifloxacin vid behandling av allvarliga brännskadeinfektioner, fasciit, svåra abscesser samt fotinfektioner med osteomyelit hos diabetiker.
- Detta läkemedel innehåller 787 mg (cirka 34 mmol) natrium per dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.
- Moxifloxacinbehandling kan störa odlingsprov för *Mycobacterium* spp, genom suppression av mykobakteriell tillväxt, vilket orsakar falska negativa svar.
- Moxifloxacin rekommenderas inte för behandling av MRSA-infektioner. Vid fall av misstänkta eller bekräftade MRSA-infektioner, skall behandling med lämpligt antibakteriellt medel påbörjas (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel

En additiv effekt på QT-intervallet med moxifloxacin och andra läkemedel som kan förlänga QTc intervallet kan inte uteslutas. Denna effekt kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier, inklusive torsade de pointes. Därför är moxifloxacin kontraindicerat till patienter som samtidigt behandlas med något av följande läkemedel (se avsnitt 4.3).

- antiarytmika klass IA (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klass III (t. ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neuroleptika (t. ex. fentiazinderviat, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliska antidepressiva medel
- vissa antimikrobiella medel (sparfloxacin, erytromycin 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 eller läkemedel som förknippas med klinisk signifikant bradykardi.

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 moxifloxacin oralt 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 för glibenklamid har dock inte inneburit någon påverkan på farmakodynamiska parametrar (blodglukos- och insulinnivåer) för glibenklamid. Således har ingen kliniskt relevant interaktion observerats vid samtidig behandling med moxifloxacin och glibenklamid.

Förändringar i INR

Ett stort antal fall med ökad aktivitet hos perorala antikoagulatia har rapporterats hos patienter som har fått 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 ska den perorala antikoagulationsdosen justeras.

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 eller itrakonazol.

Detta överensstämmer med resultaten av *in vitro* studier med humana cytokrom P-450-enzymen varför en metabolisk interaktion via cytokrom P-450-enzymen är osannolik.

Interaktion med mat

Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. På grund av den experimentella risken för skada orsakad av fluorokinoloner på vikt bärande brosk hos omogna djur och

reversibla ledskador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns ingen data tillgänglig hos 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 viktbar brosk hos omogna djur orsakad av fluorokinoloner, är amning kontraindicerad vid behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Hos patienter kan dock fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin, resultera i minskad förmåga att framföra fordon eller hantera maskiner p.g.a. CNS-reaktioner (t. ex. yrsel se avsnitt 4.8) eller akut och kortvarig medvetandeförlust (synkope, se avsnitt 4.8). Patienter bör därför rådas att iaktta hur de reagerar på moxifloxacin innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar observerade i kliniska studier med moxifloxacin 400 mg administrerat dagligen genom intravenös eller oral administreringsväg redovisas efter frekvens i tabellen nedan:

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

Organsystem	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100	Sällsynta ≥1/1000, <1/1000	Mycket sällsynta <1/10000
Infektioner och infestationer	Superinfektion beroende på resistent bakterie eller svamp, t ex oral eller vaginal candidainfektion			
Blodet och lymfsystemet		Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytemi Blodeosinofili Förlängd protrombintid / förhöjt INR		Förhöjd protrombinnivå / sänkt INR
Immunsystemet		Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk reaktion inkluderande mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4) Allergiskt ödem / angioödem (inkluderande larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4)	
Metabolism och nutrition		Hyperlipidemi	Hyperglykemi Hyperurikemi	

Psykiska störningar		Ångest Psykomotorisk hyperaktivitet/ agitation	Emotionell labilitet Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självdestruktivt beteende) Hallucinationer	Depersonalisation Psykotisk reaktion (kan leda till självdestruktivt beteende)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Par- och dysestesi Smakförändringar (inkl ageusi i mycket sällsynta fall) Konfusion och desorientering Sömnstörningar (fr a sömnlöshet) Darrningar Svindel Somnolens	Hypoestesi Förändrat luktsinne (inkl. anosmi) Onormala drömmar Störd koordinationsförmåga (inkl. gångsvårigheter, speciellt beroende på yrsel eller svindel) Kramper inkl. grand mal kramper (se avsnitt 4.4) Uppmärksamhetsstörning Talrubbningar Amnesi	Hyperestesi
Ögon		Synstörningar inkl. dubbelseende och grumlig syn (speciellt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4)		
Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat	QT-förlängning hos patienter med hypokalemi (se avsnitt 4.4)	QT-förlängning (se avsnitt 4.4) Palpitationer Takykardi Förmaksflimmer Angina pectoris Vasodilatation	Ventrikulär takyarytmi Synkope (d.v.s. akut och kortvarig medvetandeförlust) Hypertoni Hypotoni	Ospecifika arytmier Torsades de Pointes (se avsnitt 4.4) Hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)		
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Gastrointestinala smärtor och buksmärtor Diarré	Anorexi Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas	Dysfagi Stomatit Antibiotika-relaterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4)	

Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gamma-glutamyl-transferas Förhöjda alkalinfosfatavärden i blodet	Ikterus Hepatit (fr a kolestatisk)	Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall, se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad		Klåda Hudrodnad Urtikaria Torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsonssyndrom eller toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande, se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Myalgi	Tendinit (se avsnitt 4.4) Muskelkramp Muskelryckning	Senruptur (se avsnitt 4.4) Artrit Muskelstelhet Exacerbation av symtom på myastenia gravis (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin) Njursvikt (se avsnitt 4.4)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektion- eller infusionsstället	Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet) Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning (Trombo)-flebit vid infusionsstället	Ödem	

Följande biverkningar har en högre frekvenskategori i subgruppen IV behandlade patienter med eller utan efterföljande oral terapi:

Vanliga:

Mindre vanliga:

Förhöjt gamma-glutamyl-transferas

Ventrikulär takyarytmi, hypotension, ödem, antibiotikarelaterad kolit (inkl. pseudomembranös kolit i mycket sällsynta fall associerade med livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4), kramper inkl. grand mal kramper (se avsnitt 4.4), hallucinationer, nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin), njursvikt (se avsnitt 4.4)

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: övergående synförlust, hypernatremi, hyperkalcemi, hemolys, rabdomyolys och fotosensibilitetsreaktioner (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar kan därför förväntas förekomma även vid moxifloxacinbehandling.

4.9 Överdoser

Inga specifika motåtgärder rekommenderas efter eventuell överdosering. Allmän symtomatisk terapi skall ges. Samtidig administrering av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin, givet oralt eller intravenöst, reducerar läkemedlets systemiska tillgänglighet med mer än 80% respektive 20%. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftigt ökad systemexponering av moxifloxacin vid oral överdosering.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Moxifloxacin inhiberar bakteriell typ II topoisomeras (DNA gyras och topoisomeras IV), vilka behövs för bakteriell DNA-replikation, transkription, och reparation.

PK/PD

Fluorokinoloner uppvisar en koncentrationsberoende avdödning av bakterier. Farmakodynamiska studier av fluorokinoloner på infekterade djur och i kliniska prövningar hos människa antyder att den primära bestämningsfaktorn för effekt är kvoten av AUC_{24}/MIC .

Resistensmekanism

Resistens mot fluorokinoloner kan uppkomma genom mutationer i DNA gyras och topoisomeras IV. Andra mekanismer kan inkludera överuttryck av effluxpumpar, ogenomtränglighet och proteinmedierat skydd på DNA gyras. Korsresistens skall förväntas mellan moxifloxacin och andra fluorokinoloner. Aktiviteten av moxifloxacin påverkas inte av resistensmekanismer som är specifika för antibakteriella medel av andra klasser.

Brytpunkter

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

Organism	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C, G	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> och <i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
Ej artrelaterade brytpunkter*	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
* Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De 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).		

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
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <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>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i>
<u><i>Proteus mirabilis</i>*</u> <u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Naturligt resistenta arter
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktivitet har tillfredsställande visats i kliniska studier. ⁺ Meticillinresistent <i>S. aureus</i> har en hög sannolikhet för att vara resistent mot fluorokinoloner. Moxifloxacin-resistensfrekvens >50% har rapporterats för meticillinresistent <i>S. aureus</i> . [#] ESBL-producerande stammar är vanligen också resistenta mot fluorokinoloner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och biotillgänglighet

Efter en enstaka intravenös infusion om 400 mg given under 1 timme observerades en högsta plasmakoncentration på ungefär 4,1 mg/l vid slutet av infusionstiden. Detta motsvarar i medeltal en ökning på ungefär 26% av de plasmakoncentrationer som setts vid oral administrering (3,1 mg/l). AUC-värdet på cirka 39 mg·h/l efter intravenös administrering är endast något högre än det värde som uppmätts efter oral administrering (35 mg·h/l), i överensstämmelse med den absoluta biotillgängligheten på cirka 91%. Med avseende på ålder eller kön, krävs ingen dosjustering till patienter som behandlas med moxifloxacin intravenöst.

Farmakokinetiken är linjär i intervallet 50-1200 mg som oral engångsdos, intravenöst upp till 600 mg som engångsdos och upp till 600 mg intravenöst en gång dagligen under 10 dagar.

Distribution

Moxifloxacin distribueras snabbt till extravaskulär vävnad. Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) är cirka 2 l/kg. *In vitro* och *ex vivo* experiment visar på en proteinbindningsgrad på ungefär 40-42% oberoende på läkemedlets koncentration. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

Högst koncentration på 5,4 mg/kg och 20,7 mg/l (geometriskt medelvärde) uppnåddes i bronkialslemhinnan respektive epitelvätskan 2,2 timmar efter en oral dos. Den motsvarande högsta koncentrationen i alveolmakrofager uppgick till 56,7 mg/kg. I blåsvätska från hud sågs koncentrationer på 1,75 mg/ml 10 timmar efter intravenös administrering. Tidsprofilen för fritt läkemedel i den interstitiella vätskan var likartad den i plasma, med högsta koncentration av fritt läkemedel 1,0 mg/l (geometriskt medelvärde) ungefär 1,8 timmar efter en intravenös dos.

Metabolism

Moxifloxacin genomgår Fas II-biotransformation och utsöndras via urin (cirka 40%) och galla/faeces (cirka 60%) 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.

Elimination

Moxifloxacin elimineras från plasma med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 12 timmar. Total genomsnittligt clearance efter en 400 mg dos varierar mellan 179 och 246 ml/min. Efter 400 mg intravenös infusion återfanns cirka 22% av oförändrat läkemedel i urinen och cirka 26% i faeces. Återvinning av dosen (oförändrat läkemedel och metaboliter) var totalt cirka 98% efter en intravenös administrering av läkemedlet. Renal clearance uppgick till cirka 24-53 ml/min vilket talar för en partiell tubulär reabsorption av läkemedlet. Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte renal clearance för modersubstansen.

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 upp till 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I konventionella studier med upprepad dosering visade moxifloxacin hematologisk och hepatisk toxicitet hos gnagare och icke-gnagare. Toxiska effekter på CNS observerades hos apor. Dessa effekter inträffade efter administrering av höga doser av moxifloxacin eller efter lång tids behandling.

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.

Efter intravenös administrering var tecken på systemisk toxicitet mest uttalade när moxifloxacin gavs som bolusinjektion (45 mg/kg) men kunde inte observeras när moxifloxacin (40 mg/kg) gavs som långsam infusion under 50 minuter.

Efter intraarteriell injektion uppstod inflammatoriska förändringar som involverade de periarteriella mjukvävnaderna. Detta indikerar att intraarteriell administrering av moxifloxacin skall undvikas.

Moxifloxacin har visats vara genotoxiskt i *in vitro* test med bakterier eller celler från däggdjur. I *in vivo* test har inga fynd noterats som talar för genotoxicitet trots att mycket höga doser moxifloxacin använts. Moxifloxacin var ej carcinogent i en initiation-promotion studie på råtta.

I *in vitro* visade moxifloxacin hjärt-elektrofysiologiska egenskaper som kan orsaka förlängning av QT-intervallet, speciellt vid höga koncentrationer.

Efter intravenös administrering av moxifloxacin till hund (30 mg/kg givet som infusion under 15, 30 eller 60 minuter) var graden av QT-förlängning klart beroende på infusionshastigheten, d.v.s. ju kortare infusionstid desto mer uttalad förlängning av QT-intervallet. Ingen förlängning av QT-intervallet kunde iakttagas när dosen 30 mg/kg infunderades under 60 minuter.

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.

Kinoloner inklusive moxifloxacin är kända för att orsaka broskskador i de större rörliga lederna på växande djur.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Följande lösningar skall *inte* ges samtidigt med moxifloxacin, infusionsvätska. lösning:
Natriumkloridlösning 10% och 20%
Natriumvätekarbonatlösning 4,2% och 8,4%
Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Polyolefinpåse: 3 år
Glasflaska: 5 år
Lösningen skall användas omedelbart efter öppnandet och/eller spädning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyolefinpåsar med polypropenport, med en ytterpåse av aluminiumfolie. 250 ml förpackning finns i kartonger med 5 och 12 påsar.

Ofärgad glasflaska (typ 2) med en klorobutyl gummipropp. 250 ml-flaskan finns i förpackningar med 1 och 5 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk. Överbliven lösning skall kasseras.

Moxifloxacin 400 mg infusionsvätska kan ges samtidigt med följande infusionsvätskor:

Vatten för injektionsvätskor, Natriumklorid 0,9%, Natriumklorid 1 molar, Glukos 5%, Glukos 10%, Glukos 40%, Xylitol 20%*, Ringers lösning, Sammansatta natriumlaktatlösningar (Hartmanns lösning, Ringer-Lactat lösning).

Moxifloxacin 400 mg infusionsvätska, lösning skall ej ges samtidigt med andra läkemedel.

Använd inte lösningen om den innehåller några synliga partiklar eller om lösningen är grumlig.

Vid lägre temperaturer kan en fällning uppstå, vilken åter löser sig i rumstemperatur. Det är därför rekommenderat att inte förvara infusionsvätskan i kylskåp.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[See Bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG INNEHÅLLANDE ENSKILD FLASKA OCH ETIKETT - GLASFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Octegra och associerade namn (se Bilaga I) 400 mg/250 ml infusionsvätska
[Se Bilaga I – Kompetterats nationellt]
Moxifloxacin.

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 flaska med 250 ml innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid).
1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin som hydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering), samt vatten för injektionsvätskor
Natrium 34 mmol/250 ml.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 flaska med 250 ml infusionsvätska, lösning
Del av multipack

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Infusionen ges med konstant hastighet under 60 minuter.
Läs bipacksedeln före användning.
För engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:
Används omedelbart efter öppnandet och/eller spädning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Överbliven lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se Bilaga I – Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK - GLASFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Octegra och associerade namn (se Bilaga I) 400 mg/250 ml infusionsvätska
[Se Bilaga I – Kompetterats nationellt]
Moxifloxacin.

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 flaska med 250 ml innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid).
1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin som hydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering), samt vatten för injektionsvätskor
Natrium 34 mmol/250 ml.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 flaskor med 250 ml infusionsvätska. lösning
Multipack

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Infusionen ges med konstant hastighet under 60 minuter.
Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:
Används omedelbart efter öppnandet och/eller spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Överbliven lösning skall kasseras

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se Bilaga I – Kompetterars nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompetterars nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompetterars nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERPÅSE OCH INFUSIONSPÅSE (flexibag)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Octegra och associerade namn (se Bilaga I) 400 mg/250 ml infusionsvätska
[Se Bilaga I – Kompetterats nationellt]
Moxifloxacin.

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 flaska 250 ml innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid).
1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin som hydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering), samt vatten för injektionsvätskor
Natrium 34 mmol/250 ml.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 påse med 250 ml infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Infusionen ges med konstant hastighet under 60 minuter.
Läs bipacksedeln före användning.
Till engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:
Används omedelbart efter öppnandet och/eller spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Överbliven lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se Bilaga I – Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR FLEXIBAG OCH SKYDDSPÅSE (ALUMINIUM)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Octegra och associerade namn (se Bilaga I) 400 mg/250 ml infusionsvätska
[Se Bilaga I – Kompetterats nationellt]
Moxifloxacin.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 flexibag med 250 ml innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid)
1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin som hydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering), samt vatten för injektionsvätskor
Natrium 34 mmol/250 ml

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 flexibag med 250 ml infusionsvätska, lösning
12 flexibag med 250 ml infusionsvätska. lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Till intravenös infusion.
Infusionen ges med konstant hastighet under 60 minuter.
Läs bipacksedeln före användning
För engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Överbliven lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se Bilaga I – Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Kompletteras nationellt[

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej.

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Octegra och associerade namn (Se bilaga I), 400 mg/250 ml infusionsvätska, lösning
Se bilaga I. - Kompletteras nationellt

Aktiv substans: Moxifloxacin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

[Kompletteras nationellt]

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Octegra är och vad det används för
2. Innan du använder Octegra
3. Hur du använder Octegra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Octegra ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD OCTEGRA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Octegra innehåller moxifloxacin som aktiv substans, vilken tillhör en grupp av antibiotika som kallas fluorokinoloner. Octegra verkar genom att döda bakterier som orsakar infektioner, om de är orsakade av bakterier som är känsliga mot den aktiva substansen moxifloxacin.

Octegra används till vuxna för behandling av följande bakteriella infektioner:

- Lunginflammation (pneumoni) som man fått utanför sjukhus
- Infektioner i hud och mjukdelar

2. INNAN DU ANVÄNDER OCTEGRA

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

Använd inte Octegra

- Om du är allergisk (överkänslig) mot den aktiva substansen moxifloxacin, något annat kinolonantibiotikum eller mot något av övriga innehållsämnen (se avsnitt 6. *Övriga upplysningar*) i Octegra.
- Om du är gravid eller ammar
- Om du är barn eller växande ungdom
- Om du tidigare har haft sensjukdom eller senproblem som var relaterade till kinolonantibiotika (se avsnitten *Var särskilt försiktig...* och avsnitt 4. *Eventuella biverkningar*).
- Om du är född med eller har haft någon episod med vissa 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 du har ett hjärta som slår mycket långsamt (bradykardi)

- Om du har ett svagt hjärta (hjärtsvikt)
- Om du tidigare har haft onormal hjärtrytm (arytmi),
- Om du behandlas med läkemedel som kan ge vissa onormala EKG-förändringar (se avsnitt, *Användning av andra läkemedel*).
- Om du har allvarlig leversjukdom eller förhöjda leverenzzymer (transaminaser) som är högre än 5 gånger det övre normalvärdet.

Var särskilt försiktig med Octegra

Före din första behandling med Octegra

- Octegra kan tillfälligt ändra ditt hjärtas EKG, vilket mycket sällan kan orsaka livshotande störningar på hjärtrytmen. Om du är kvinna eller äldre kan du vara mer känslig för EKG-förändringar. Om blodförsörjningen till ditt hjärta är nedsatt, rådgör med din läkare innan du börjar med Avelox eftersom detta kan öka risken för störningar på hjärtrytmen.
- Om du för närvarande tar någon medicin som sänker halterna av kalium i blodet, rådgör med din läkare innan du tar Octegra eftersom detta kan öka risken för störningar på hjärtrytmen
- Om du upplever hjärklappning eller oregelbundna hjärtslag under behandlingstiden, ska du sluta ta Octegra och omedelbart informera din läkare.
- Om du har epilepsi eller annat tillstånd som kan orsaka kramper, tala om det för din läkare innan du tar Octegra.
- Om du har myastenia gravis kan Octegra göra så att symtomen på din sjukdom försämras. Om du tror att detta drabbat dig, ta kontakt med din läkare omedelbart.
- Om du eller någon i din familj har glukos-6-fosfathydrogenasbrist (en ovanlig ärftlig sjukdom), tala om det för din läkare, som talar om ifall Octegra är lämpligt för dig.

Under behandling med Octegra

- Risken för hjärtbiverkningar kan öka med dosen och infusionens hastighet in i din ven.
- Octegra skall endast ges intravenöst (i en ven), och får inte administreras i en artär.
- Det finns en sällsynt risk för att du kan få en allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en anafylaktisk reaktion/shock), redan vid första dosen, med symtom som kan vara täthet i bröstet, yr i huvudet, sjukdomskänsla eller svimning, eller yrsel när du står upp. Om detta händer, ska Octegrabehandlingen avslutas och läkare omedelbart informeras.
- Octegra kan orsaka plötslig och svår inflammation i levern vilket kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall, se avsnitt 4. *Eventuella biverkningar*). Kontakta din läkare innan du fortsätter behandlingen om du plötsligt börjar få sjukdomskänsla eller upptäcker gulnande ögonvitor, mörk urin, klåda i huden, blödningstendenser eller tankestörningar eller förändrad vakenhet.
- Om det uppstår hudreaktioner eller blåsor och/eller att huden flagnar och/eller reaktioner på slemhinnor (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*) kontakta din läkare omedelbart innan du fortsätter behandlingen.
- Du kan få besvär med diarré under eller efter det att du tagit antibiotika, inklusive Octegra. Om detta blir allvarligt eller långvarigt eller om du märker att avföringen innehåller blod eller slem skall du genast avsluta Octegrabehandlingen och ta kontakt med din läkare. I denna situation skall du inte ta något läkemedel som stoppar eller minskar tarmens rörlighet.
- Om du är äldre och har njurproblem var då noga med att dricka tillräckligt eftersom uttorkning kan öka risken för njursvikt.
- Octegra 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 Octegra, vila den berörda kroppsdel och kontakta din läkare omedelbart.
- Om du får försämrad syn eller om du får några andra problem med ögonen under tiden du tar Octegra, kontakta en ögonspecialist omedelbart.
- Kinolonantibiotika 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 Octegrabehandling.

- Erfarenheten av sekventiell intravenös/oral behandling med Octegra vid lunginflammation (pneumoni), som man fått utanför sjukhus är begränsad.
- Effekten av Octegra vid behandling av allvarliga brännskador, infektioner djupt i vävnaden, stora variga sår (abscesser) eller infektioner i fotsår hos diabetiker med osteomyelit (infektioner i benmärgen) har inte fastställts.

Användning av andra läkemedel:

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

För Octegra bör du känna till följande:

- Om du tar andra läkemedel som kan påverka ditt hjärta under behandlingen med Octegra finns det en ökad risk för förändrad hjärtrytm. Ta därför inte följande läkemedel under behandlingen med Avelox Läkemedel som tillhör gruppen antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), neuroleptika (t ex fentiaziner, pimoqid, 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 och difemanil).
- Om du tar Avelox krävs speciell hänsyn om du samtidigt tar andra mediciner som kan sänka dina kaliumnivåer i blodet eller orsaka långsammare hjärtslag eftersom detta kan öka risken för allvarliga störningar på hjärtrytmen.
Om du samtidigt behandlas med oralt antikoagulantia (t ex warfarin), kan det bli nödvändigt för din läkare att undersöka din koagulationstid.

Användning av OCTEGRA med mat och dryck:

Effekten av Octegra påverkas inte av mat eller mjölkprodukter.

Graviditet och amning:

Använd inte Octegra om du är gravid eller ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner:

Octegra kan göra att du känner dig yr och svimfärdig eller att du svimmar under en kort stund. Om du känner detta skall du inte köra eller hantera maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Octegra 400 mg/250 ml infusionsvätska

Detta läkemedel innehåller 787 mg (cirka 34 mmol) natrium per dos. Om du ordinerats saltfattig kost, informera då din läkare omedelbart.

3. HUR DU ANVÄNDER OCTEGRA

Octegra kommer alltid att ges av en läkare eller sjukvårdspersonal.

Den vanliga dosen är en flaska **infusionspåse** en gång per dygn.

Octegra är avsedd för intravenöst bruk. Din läkare skall ansvara för att infusionen ges med samma hastighet under 60 minuter.

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

Behandlande läkare avgör hur länge behandlingen med Octegra skall pågå. I vissa fall börjar behandlingen med Octegra infusionsvätska och sedan fortsätter behandlingen med Octegra tabletter. Hur länge behandlingen skall pågå beror på typen av infektion, och hur väl du svarar på behandlingen men den rekommenderade behandlingstiden är:

- Lunginflammation (pneumoni) som man fått utanför sjukhus 7-14 dygn
De flesta patienter med lunginflammation förs över till Octegra tabletter för oral behandling inom 4 dagar

- Infektioner i hud och mjukdelar. 7-21 dygn
För patienter med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner pågår den intravenösa behandlingen under cirka 6 dygn och den genomsnittliga totala behandlingstiden (infusion följt av tabletter) är 13 dygn.

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 det hända att infektionen inte är 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 använder Octegra... Var särskilt försiktig med Octegra*).

Om du har fått för stor mängd av Octegra

Om du oroar dig över att ha fått en för hög dos av Octegra, kontakta din läkare omedelbart.

Om du har glömt att använda Octegra

Om du oroar dig för att inte ha fått en dos Octegra, kontakta din läkare omedelbart.

Om du slutar att använda Octegra

Om behandlingen med detta läkemedel avslutas för tidigt kan din infektion vara otillräckligt behandlad. Rådgör med din läkare om du önskar avsluta behandlingen med Avelox infusionsvätska eller Avelox tabletter innan kuren är fullföljd.

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Octegra orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har observerats i samband med Octegrabehandling. Förekomsten av de möjliga biverkningar som anges nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	drabbar mer än en av 10 användare
Vanliga:	drabbar 1 till 10 av 100 användare
Mindre vanliga:	drabbar 1 till 10 av 1 000 användare
Sällsynta:	drabbar 1 till 10 av 10 000 användare
Mycket sällsynta:	drabbar mindre än 1 av 10 000 användare
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Infektioner

Vanliga: Infektioner orsakade av resistenta bakterier eller svampar t ex orala eller vaginala infektioner orsakade av Candida

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, lågt antal speciella vita blodkroppar (neutrofiler), minskning eller ökning av speciella blodkroppar nödvändiga för koagulationen, ökat antal speciella vita blodkroppar (eosinofiler), sänkt blodkoagulation

Mycket sällsynta: Ökad blodkoagulation

Allergiska reaktioner

Mindre vanliga:	Allergisk reaktion
Sällsynta:	Allvarlig, plötslig generell allergisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande shock (t ex svårigheter att andas, blodtrycksfall och snabb puls), svullnad (inklusive potentiell livshotande svullnad av luftvägarna).

Förändringar i laboratorievärden

Mindre vanliga:	Förhöjd mängd lipider (fetter) i blodet
Sällsynta:	Förhöjt blodsocker, förhöjt urinsyravärde i blodet

Psykiska effekter

Mindre vanliga:	Ångest, rastlöshet/agitation
Sällsynta:	Känslomässig instabilitet, depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende), hallucination
Mycket sällsynta:	Känsla av avskildhet (inte vara sig själv), sinnessjukdom (kan leda till självskadande beteende).

Nervsystemet

Vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga:	Krypande känsla (stickningar) och/eller domningar, smakförändringar (i mycket sällsynta fall förlorad smak), konfusion och desorientering, sömnstörningar (främst sömnlöshet), skakningar, känsla av svindel (ostadighet eller risk för att falla), sömnighet
Sällsynta:	Nedsatt känslighet på huden, förändringar av luktsinnet (inklusive förlorat luktsinne), onormala drömmar, balansrubbing och dålig koordination (beroende på svindel), kramper, störd koncentration förmåga, försämrat tal, delvis eller helt förlorat minne
Mycket sällsynta:	Ökad känslighet på huden

Ögon

Mindre vanliga:	Synrubbingar inklusive dubbelseende och suddig syn
-----------------	--

Öron

Mindre vanliga:	Ringning/oväsen i öronen
-----------------	--------------------------

Hjärtakärl

Vanliga:	Tydlig förändring av den elektriska aktiviteten i hjärtat (EKG) för patienter med låg kaliumhalt i blodet
Mindre vanliga:	Tydlig förändring av den elektriska aktiviteten i hjärtat (EKG), hjärtklappning, oregelbundna och snabba hjärtslag, allvarlig onormal hjärtrytm, kärlkramp, blodvallning
Sällsynta:	Onormalt snabba hjärtslag, svimning, högt blodtryck, lågt blodtryck
Mycket sällsynta:	Ospecifik onormal hjärtrytm, oregelbundna hjärtslag (Torsade de Pointes), uppehåll av hjärtats slag (se avsnitt 2. <i>Innan du tar Octegra...</i>)

Andningsvägar

Mindre vanliga:	Svårighet att andas inklusive astmatiska tillstånd
-----------------	--

Magtarmkanalen

Vanliga:	Illamående, kräkning, mag- och buksmärtor, diarré
Mindre vanliga:	Förlorad aptit, gaser i tarmen och förstoppning, orolig mage (matsmältningsbesvär/halsbränna), inflammation i magen, ökning av speciella matsmältningsenzymer (amylas) i blodet
Sällsynta:	Svårigheter att svälja, inflammation i munslemhinnan, allvarlig diarré som innehåller blod och/eller slem (kolit orsakad av antibiotika, inklusive

pseudomembranös kolit), vilket i vissa mycket sällsynta fall kan leda till komplikationer som är livshotande

Lever

Vanliga:	Ökning av speciella leverenzymmer (transaminaser) i blodet
Mindre vanliga:	Försämrad leverfunktion (inklusive ökning av speciella leverenzymmer (LDH) i blodet), ökning av bilirubin i blodet, ökning av speciella leverenzymmer (gammaglutamyltransferas och/eller alkalisk fosfatas) i blodet
Sällsynta:	Gulsot (ögonvitorna eller huden gulnar), inflammation i levern
Mycket sällsynta:	Plötslig leverinflammation som kan leda till livshotande störning av leverns funktion (inklusive dödsfall).

Hud

Mindre vanliga:	Klåda, hudutslag, nässelfeber, torr hud
Mycket sällsynta:	Förändringar på hud och slemhinnor (smärtsamma blåsor i munnen/näsan eller på penis eller i vagina), möjligen livshotande (toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom)

Muskler och leder

Mindre vanliga:	Ledsmärta, muskelsmärta
Sällsynta:	Smärta och svullnad av senor (seninflammation), muskelkramp, muskelryckning
Mycket sällsynta:	Senruptur, inflammation i leder, muskelstelhet, försämring av symtomen vid myastenia gravis

Njurar

Mindre vanliga:	Uttorkning
Sällsynta:	Nedsatt njurfunktion (inklusive förhöjda laboratorievärden med avseende på njurarna, såsom urea och kreatinin), njursvikt

Allmänna biverkningar

Mindre vanliga:	Sjukdomskänsla (främst svaghetskänsla eller trötthet), värk och smärta i t. ex. rygg, bröst, smärta i bäckenet och i extremiteterna, svettning
Sällsynta:	Svullnad (händer, fötter, anklar, läppar, mun, svalg)

Infusionsstället

Vanliga:	Smärta eller inflammation vid injektionsstället
Mindre vanliga:	Inflammation i en ven

Följande symtom har observerats oftare för patienter som behandlats intravenöst:

Vanliga:	Ökning av speciella leverenzymmer i blodet (gamma-glutamyl-transferas)
Mindre vanliga:	Onormalt snabba hjärtslag, lågt blodtryck, svullnad (av händerna, fötterna, anklarna, läpparna, munnen, svalget), kraftig diarré som innehåller blod och/eller slem (kolit orsakad av antibiotika) vilket i mycket sällsynta fall kan utvecklas till livshotande komplikationer, kramper, hallucinationer, nedsatt njurfunktion (inklusive förhöjda laboratorievärden med avseende på njurarna såsom urea och kreatinin), njursvikt

Vidare har, i mycket sällsynta fall, följande biverkningar rapporterats vid behandling med andra kinoloner, vilket möjligtvis även kan uppträda under behandling med Octegra: övergående synförlust, ökade natriumvärden i blodet, ökade kalciumvärden i blodet, ökad nedbrytning av röda blodkroppar, muskelreaktioner då musleceller skadas, huden blir känsligare för solljus eller UV-ljus

Om du känner att du lider av en biverkan, speciellt om någon av biverkningarna blir värre, eller om du märker några biverkningar som inte omnämns i denna bipacksedel, kontakta läkare eller apotekspersonal med detsamma för att få råd innan du tar nästa dos.

5. FÖRVARING AV OCTEGRA

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flasketiketten **infusionspåsen** och på ytterförpackningen.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Används omedelbart efter öppnandet och/eller efter spädning.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Överbliven lösning skall kasseras. Vid låga temperaturer kan en fällning bildas vilken åter löser sig i rumstemperatur.

Använd inte lösningen om den innehåller några synliga partiklar eller om lösningen är grumlig.

Medicinen skall inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är moxifloxacin. Varje flaska **infusionspåse** innehåller 400 mg moxifloxacin (som hydroklorid). 1 ml innehåller 1,6 mg moxifloxacin (som hydroklorid)
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, saltsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Octegra är en klar, gul infusionsvätska, lösning.

Octegra är förpackad i kartonger innehållande en 250 ml glasflaska med en klorbutylpropp.

Förpackningar med 1 och 5 flaskor.

Octegra är förpackad i kartonger innehållande 250 ml polyolefinpåsar med polypropenport, med en ytterpåse av aluminiumfolie.

Förpackningar med 5 och 12 påsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

[Kompletteras nationellt]

[See Bilaga I - Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike:	Octegra
Belgien:	Proflox
Frankrike:	Octegra
Tyskland:	Octegra
Grekland:	Octegra
Italien:	Avalox
Luxemburg:	Proflox
Nederländerna:	Octegra

Portugal: Proflox

Denna bipacksedel godkändes senast:

[Kompletteras nationellt]

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Octegra kan ges via flervägsran samtidigt med följande lösningar: Vatten för injektionsvätskor, Natriumklorid 0,9 %, Natriumklorid 1 molar, Glukos 5 %/10 %/40 %, Xylitol 20 %, Ringers lösning och sammansatta natriumlaktatlösningar (Hartmanns lösning, Ringer-Lactat lösning).

Octegra skall ej ges samtidigt med andra läkemedel.

Följande lösningar får *inte* ges samtidigt med Octegra:

Natriumkloridlösningar 10 % och 20 %, natriumvätekarbonatlösningar 4,2 % och 8,4 %.