

27. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Moxifloxacin "Accord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31440

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Moxifloxacin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg moxifloxacin (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lyserøde, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med dimensionerne 19,4×7,8 mm i diameter (+0,2 mm) og 5,84 mm i tykkelse (+0,3 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Moxifloxacin "Accord" anvendes til behandling af følgende bakterielle infektioner, der skyldes moxifloxacin-følsomme bakterier, hos patienter over 18 år (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Moxifloxacin bør kun anvendes, hvis behandling med de former for antibiotika, der normalt anbefales som førstevalg ved denne infektion, ikke kan bruges eller hvis de ikke har virket:

* Akut bakteriel sinuitis
* Akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) herunder bronkitis

Moxifloxacin bør kun anvendes til følgende indikationer, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende øvrige former for antibiotika, der normalt anbefales som førstevalg til behandling af disse infektioner eller når disse ikke har virket:

* Ikke hospitalserhvervet lungebetændelse, med undtagelse af svære tilfælde
* Mild til moderat underlivsbetændelse (dvs. infektioner i de øvre genitalier hos kvinder, herunder salpingitis og endometritis, uden en ledsagende abscess i æggestokkene eller bækkenet.

Moxifloxacin "Accord" bør ikke anvendes til monoterapi af mild til moderat underlivsbetændelse, men skal anvendes i kombination med et andet passende antibakterielt middel (f.eks. cephalosporin) på grund af en øget moxifloxacin-resistens i forhold til *Neisseria gonorrhoeae*, med mindre moxifloxacin-resistent *Neisseria gonorrhoeae* kan udelukkes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Moxifloxacin "Accord" kan også anvendes til følgende indikationer for at fuldende behandlingsforløbet hos patienter, der har haft bedring under den indledende behandling med intravenøs moxifloxacin:

* pneumoni erhvervet uden for sygehus
* komplicerede infektioner i hud og hudstruktur

Moxifloxacin "Accord" må ikke anvendes som førstevalg til nogen form for infektioner i hud og hudstruktur eller ved svære tilfælde af ikke hospitalserhvervet lungebetændelse.

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering (voksne)

Den anbefalede dosis er en 400 mg filmovertrukket tablet en gang daglig.

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

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

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

*Specielle patientpopulationer*

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

*Pædiatrisk population*

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

Administration

Den filmovertrukne tablet skal synkes hel med tilstrækkelig mængde væske og kan indtages uafhængigt af måltider.

Behandlingsvarighed

Følgende behandlingsvarighed anbefales for Moxifloxacin "Accord":

* Akut forværring af kronisk obstruktiv

lungesygdom (KOL) herunder bronkitis: 5-10 dage

* Ikke hospitalserhvervet lungebetændelse: 10 dage
* Akut bakteriel sinuitis: 7 dage
* Mild til moderat underlivsbetændelse: 14 dage

I kliniske studier har man undersøgt behandling med moxifloxacin tabletter i op til 14 dage.

Sekventiel (intravenøs efterfulgt af oral) behandling

I kliniske forsøg med sekventiel behandling skiftede de fleste patienter fra intravenøs til oral behandling inden for 4 dage (pneumoni erhvervet uden for sygehus) eller 6 dage (komplicerede hud- og hudstrukturinfektioner). Den anbefalede samlede varighed af intravenøs og oral behandling er 7-14 dage for pneumoni erhvervet uden for sygehus og 7-21 dage for komplicerede hud- og hudstrukturinfektioner.

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

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for moxifloxacin, andre quinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne, anført i pkt. 6.1.
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6).
* Patienter under 18 år
* Patienter med tidligere tendo-sygdom/-lidelse relateret til quinolonbehandling

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

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

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

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fordelen ved moxifloxacin-behandling, specielt ved mindre alvorlige infektioner, bør vejes op imod informationen i afsnittet om advarsler og forsigtighedsregler.

Anvendelsen af moxifloxacin bør undgås hos patienter, der tidligere har haft alvorlige bivirkninger, når de brugte præparater, der indeholdt quinolon eller fluoroquinolon (se pkt. 4.8). Behandling af disse patienter med moxifloxacin bør kun påbegyndes, hvis der ikke findes alternative behandlingsmuligheder, og efter en nøje vurdering af benefit/risk-forholdet (se også pkt. 4.3).

Forlængelse af QTc-interval samt kliniske tilstande relateret til potentiel QTc-forlængelse

Moxifloxacin har vist sig at kunne forlænge QTc-intervallet på elektrokardiogrammet hos nogle patienter. Ved analyse af EKG’er fra det kliniske undersøgelsesprogram var forlængelsen af QTc med moxifloxacin 6 msek. ± 26 msek, 1,4 % sammenlignet med udgangsværdien. Idet kvinder har tendens til at have længere udgangspunkt for QTc-intervallet sammenlignet med mænd, kan de være mere følsomme over for QTc-forlængende lægemidler. Ældre patienter kan også være mere følsomme over for lægemiddelrelaterede virkninger på QT-intervallet.

Lægemidler, der kan nedsætte kaliumniveauet, bør anvendes med forsigtighed til patienter, der får moxifloxacin (se også pkt. 4.3 og 4.5).

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med igangværende proarytmiske tilstande såsom akut myokardieiskæmi eller QT-forlængelse, da dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier (inkl. torsade de pointes) og hjertestop (se også pkt. 4.3). Størrelsen af QT-forlængelsen kan øges med stigende koncentrationer af lægemidlet. Den anbefalede dosis bør derfor ikke overskrides.

Hvis der opstår tegn på hjertearytmier under behandlingen med moxifloxacin, skal behandlingen stoppes, og der bør tages et EKG.

Overfølsomhed/allergiske reaktioner

Overfølsomhedsreaktioner og allergiske reaktioner er blevet indberettet for fluoroquinoloner herunder moxifloxacin efter første administration. Anafylaktiske reaktioner kan udvikle sig til livstruende shock, selv efter første administration. I disse tilfælde bør moxifloxacin seponeres og egnet behandling iværksættes (f.eks. behandling af shock).

Alvorlig leversygdom

Tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til livstruende leverinsufficiens (herunder tilfælde af dødsfald), er blevet indberettet ved brug af moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienten skal rådes til at kontakte sin læge inden behandlingen fortsættes, hvis tegn og symptomer på fulminant hepatitis udvikler sig, som f.eks. hurtigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, tendens til blødning eller leverencefalopati.

Test/undersøgelse af leverfunktionen bør udføres ved tegn på nedsat leverfunktion.

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret svære kutane bivirkninger (SCARs) med moxifloxacin, herunder toksisk epidermal nekrolyse (TEN: også kendt som Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og Lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige (se pkt. 4.8). Ved ordineringen bør patienten gøres opmærksom på tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner og monitoreres tæt. Moxifloxacin skal straks seponeres, hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har udviklet en alvorlig bivirkning, såsom SJS, TEN eller AGEP eller DRESS, der skyldes anvendelse af moxifloxacin, må behandlingen med moxifloxacin ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Patienter, der er disponeret for krampeanfald

Quinoloner er kendt for at kunne udløse krampeanfald. Præparatet bør anvendes med forsigtighed til patienter med CNS-forstyrrelser eller ved andre risikofaktorer, som kan give krampeanfald eller nedsætte krampetærsklen. Ved krampeanfald skal behandlingen med moxifloxacin seponeres og passende behandling iværksættes.

Perifer neuropati

Der er indberettet tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, der medførte paræstesi, hypoæstesi, dysæstesi eller svaghed hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner. Patienter i behandling med moxifloxacin skal instrueres i at kontakte deres læge, før de fortsætter behandlingen, hvis de udvikler symptomer på neuropati, som f.eks. smerter, en brændende eller prikkende fornemmelse, følelsesløshed eller svaghed for at forebygge udviklingen af en potentielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

Psykiske reaktioner

Der kan forekomme psykiske reaktioner selv efter den første indgift af quinoloner, herunder moxifloxacin. Depression eller psykiske reaktioner har i meget sjældne tilfælde udviklet sig til selvmordstanker og selvskadende adfærd som f.eks. selvmordsforsøg (se pkt. 4.8). Hvis patienten udvikler disse reaktioner, skal anvendelsen af moxifloxacin seponeres, og passende forholdsregler skal tages. Der skal udvises forsigtighed, hvis moxifloxacin skal anvendes til psykotiske patienter eller til patienter med psykiske lidelser i anamnesen.

Antibiotikarelateret diarré, herunder colitis

Antibiotikarelateret diarré (AAD) (inklusive *Clostridium difficile*-associeret diarré) og antibiotikarelateret colitis (AAC) (inklusive pseudomembranøs kolitis) er blevet indberettet i forbindelse med brugen af bredspektrede antibiotika, inklusive moxifloxacin. Sværhedsgraden kan variere fra mild diarré til fatal colitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diarré under eller efter moxifloxacinbehandlingen. Ved mistanke om eller bekræftet antibiotika-relateret diarré eller colitis skal igangværende behandling med antibiotika, inklusive moxifloxacin, seponeres og passende terapeutiske tiltag skal iværksættes omgående. Ydermere bør der iværksættes tilstrækkelige tiltag for at kontrollere infektionen for at undgå overførsel. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret i denne situation.

Patienter med myasthenia gravis

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med myasthenia gravis, idet symptomerne kan forværres.

Tendinitis og seneruptur

Tendinitis og seneruptur (især, men ikke begrænset til akillessenen), nogle gange bilateralt, kan forekomme så tidligt som inden for 48 timer efter behandlingsstart med quinoloner og fluoroquinoloner, og der er indberettet forekomster selv op til flere måneder efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.3 og 4.8). Risikoen for tendinitis og seneruptur er øget hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, patienter med transplantation af solide organer og patienter, der samtidigt behandles med kortikosteroider. Samtidig brug af kortikosteroider bør derfor undgås.

Ved det første tegn på tendinitis (f.eks. smertefuld hævelse, inflammation), skal behandlingen med moxifloxacin seponeres og alternativ behandling skal overvejes. Det/de påvirkede lem(mer) skal behandles på passende vis (f.eks. immobilisering). Der må ikke bruges kortikosteroider, hvis der opstår tegn på tendinopati.

Aortaaneurisme og -dissektion samt hjerteklapinsufficiens

Der er i epidemiologiske forsøg rapporteret en øget risiko for aortaaneurisme og -dissektion, især hos ældre patienter og for aortaklap- og mitralklapinsufficiens efter indtagelse af fluoroquinoloner. Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder tilfælde med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere af hjerteklapperne hos patienter, der får fluoroquinoloner (se pkt. 4.8).

Derfor bør fluoroquinoloner kun anvendes efter en grundig vurdering af benefit/risk-forholdet og efter overvejelse af andre terapeutiske muligheder hos patienter med en familieanamnese med aneurismesygdomme eller medfødt hjerteklapsygdom og hos patienter med tidligere diagnosticeret aortaaneurisme og/eller aortadissektion eller hjerteklapsygdom eller ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer eller tilstande, der prædisponerer

* for både aortaaneurisme og -dissektion og hjerteklapinsufficiens (f.eks. bindevævssygdomme såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behcets sygdom, hypertension, reumatoid artritis) eller
* for aortaaneurisme og -dissektion (f.eks. vaskulære sygdomme såsom Takayasu arteritis eller kæmpecelle arteritis eller kendt aterosklerose eller Sjögrens syndrom) eller
* for hjerteklapinsufficiens (f.eks. infektiøs endokarditis).

Risikoen for aortaaneurisme og -dissektion og ruptur heraf kan også være forhøjet hos patienter, der samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

I tilfælde af pludselige smerter i maven, brystet eller ryggen bør patienterne rådes til at tage på skadestuen øjeblikkeligt.

Patienterne skal rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af akut dyspnø, nyt tilfælde af hjertebanken eller ved udvikling af ødem i abdomen eller underekstremiteterne.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ældre patienter med nyresygdomme bør anvende moxifloxacin med forsigtighed, hvis de ikke kan opretholde et tilstrækkeligt væskeindtag, da dehydrering kan øge risikoen for nyresvigt.

Synsforstyrrelser

Hvis synet bliver nedsat, eller der opleves anden påvirkning af øjet, skal en øjenspecialist konsulteres med det samme.

Dysglykæmi

Som det er tilfældet med alle fluoroquinoloner, er der indberettet forstyrrelser i blodglucose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi, med moxifloxacin (se pkt. 4.8). Hos moxifloxacinbehandlede patienter er dysglykæmi primært indtrådt hos ældre diabetiske patienter, der fik samtidig behandling med et oralt hypoglykæmisk lægemiddel (f.eks. sulfonylurinstof) eller med insulin. Der er indberettet tilfælde af hypoglykæmisk koma. Det anbefales at overvåge blodglucose nøje hos diabetespatienter.

Forebyggelse af fotosensitivitetsreaktioner

Quinoloner har vist sig at kunne forårsage fotosensitivitetsreaktioner hos visse patienter. Studier har dog vist, at moxifloxacin har lav risiko for at inducere fotosensitivitet. Ikke desto mindre bør patienter anbefales ikke at udsætte sig for UV-bestråling eller omfattende og/eller stærkt sollys under behandling med moxifloxacin (se pkt. 4.8).

Patienter med glucose-6-fosfat-dehydrogenasemangel

Patienter med kendt familiær disposition for eller erkendt glucose-6-fosfat dehydrogenasemangel, har tendens til hæmolytiske reaktioner, når de behandles med quinoloner. Derfor bør moxifloxacin bruges med forsigtighed til disse patienter.

Patienter med kompliceret underlivsbetændelse

Moxifloxacin "Accord" 400 mg filmovertrukne tabletter frarådes til patienter med kompliceret underlivsbetændelse (f.eks. forbundet med abscess i æggestokkene eller bækkenet), hvor intravenøs behandling skønnes nødvendig.

Underlivsbetændelse kan skyldes fluoroquinolon-resistent *Neisseria gonorrhoeae*. I sådanne tilfælde skal empirisk moxifloxacin derfor gives sammen med et andet passende antiboitikum (f.eks. cephalosporin), med mindre moxifloxacin-resistent *Neisseria gonorrhoeae* kan udelukkes. Hvis der ikke opnås klinisk bedring efter tre dages behandling, skal behandlingen tages op til overvejelse.

Patienter med særlig cSSSi

Der er ikke fastslået virkning af moxifloxacin til behandling af alvorlige brandsårs­infektioner, fasciitis samt infektioner i fødder hos diabetikere med osteomyelitis.

Påvirkning af biologiske tests

Behandling med moxifloxacin kan give falske negative dyrkningsresultater for *Mycobacterium spp*. ved undertrykkelse af mycobacteriel vækst hos patienter med igangsværende moxifloxacin-behandling.

Patienter med MRSA-infektioner

Moxifloxacin må ikke anvendes til behandling af MRSA-infektioner. Ved mistanke om eller bekræftet infektion på grund af MRSA, skal behandling med passende antibakterielt middel iværksættes (se pkt. 5.1).

Langvarige, invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af langvarige (fortsætter i måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker forskellige, nogle gange flere, kropssystemer (det muskuloskeletale system, nervesystemet, psyken og sanseorganer) hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner, uanset alder og præeksisterende risikofaktorer. Moxifloxacin skal omgående seponeres ved de første tegn eller symptomer på en alvorlig bivirkning, og patienterne skal rådes til at kontakte deres ordinerende læge for rådgivning.

Pædiatrisk population

Anvendelsen af moxifloxacin til børn og unge under 18 år er kontraindiceret (se pkt. 4.3.) på grund af skader i brusken hos unge dyr (se pkt. 5.3).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner med lægemidler

En additiv virkning på forlængelsen af QT-intervallet kan ikke udelukkes ved anvendelsen af moxifloxacin og andre lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet. Dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier, herunder torsade de pointes. Moxifloxacin er derfor kontraindiceret til patienter, som samtidig bliver behandlet med et eller flere af følgende lægemidler (se også pkt. 4.3):

* Antiarytmika klasse IA (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
* Antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
* Antipsykotika (f.eks. phenothiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
* Tricykliske antidepressiva
* Visse antimikrobielle stoffer (saquinavir, sparfloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalariamidler især halofantrin)
* Visse antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
* Andre lægemidler (cisaprid, vincamin i.v., bepridil, diphemanil).

Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der får lægemidler, der kan reducere kaliumindholdet i blodet (f.eks. loop- og thiazid-diuretika, laksantia og lavementer [høje doser], kortikosteroider, amphotericin B), eller lægemidler, der er forbundet med klinisk signifikant bradykardi.

Der bør være et interval på omkring 6 timer mellem administration af moxifloxacin og lægemidler indeholdende bivalente eller trivalente kationer (f.eks. antacida indeholdende magnesium eller aluminium, didanosin tabletter, sukralfat og midler indeholdende jern eller zink).

Samtidig indgift af oral kul med en oral dosis på 400 mg moxifloxacin medførte en udtalt hindring af absorptionen af lægemidlet og en nedsat systemisk biotilgængelighed af lægemidlet med mere end 80 %. Derfor anbefales samtidig brug af disse to lægemidler ikke (undtagen i tilfælde af overdosering, se også pkt. 4.9).

Efter gentagen dosering til raske forsøgspersoner kunne moxifloxacin forøge Cmax for digoxin med ca. 30 % uden påvirkning af AUC eller bundværdier hos raske forsøgspersoner. Det er ikke nødvendigt med forholdsregler ved administration med digoxin.

I forsøg udført på frivillige diabetikere resulterede samtidig administration af oral moxifloxacin og glibenclamid i et fald på ca. 21 % af den maksimale plasmakoncentration af glibenclamid. Kombinationen af glibenclamid og moxifloxacin kan teoretisk resultere i en mild og forbigående hyperglycæmi. De observerede farmakokinetiske ændringer for glibenclamid resulterede dog ikke i ændringer af de farmakodynamiske parametre (blod-glukose, insulin). Der er således ikke observeret nogen klinisk betydende interaktion mellem moxifloxacin og glibenclamid.

*Ændringer i INR*

Der er indberettet et stort antal tilfælde af øget oral antikoagulant aktivitet blandt patienter i behandling med antibakterielle lægemidler, især fluorquinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol og visse cefalosporiner. Forholdene ved infektionen og inflammationen, alder og patientens almene tilstand synes at være risikofaktorer. Under disse omstændigheder kan det være svært at bedømme, om INR-forstyrrelserne (International Normaliseret Ratio) skyldes infektionen eller behandlingen. En sikkerhedsforanstaltning ville være at monitorere INR mere hyppigt. Om nødvendigt bør den orale dosis af antikoagulant justeres passende.

Kliniske forsøg har ikke vist interaktioner efter samtidig administration af moxifloxacin med: ranitidin, probenicid, orale antikonceptiva, calciumtilskud, parenteralt administreret morfin, theophyllin, cyclosporin eller itraconazol.

*In vitro*-forsøg med humane cytokrom P450 enzymer har underbygget disse oplysninger. Med tanke på disse resultater er en metabolisk interaktion via cytokrom P450 enzymer usandsynlig.

Interaktioner med fødevarer

Moxifloxacin har ingen klinisk relevante interaktioner med fødevarer inklusive mejeriprodukter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Dyreforsøg tyder ikke på nedsat fertilitet (se pkt. 5.3)

Graviditet

Moxifloxacins sikkerheden ved human graviditet er ikke blevet evalueret. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. På grund af den eksperimentelle risiko for, at fluoroquinoloner kan beskadige den vægtbærende brusk hos unge dyr, og reversible ledskader beskrevet hos børn, der får visse fluoroquinoloner, må moxifloxacin ikke anvendes til gravide kvinder (se pkt. 4.3).

Amning

Der er ingen tilgængelige data om ammende kvinder. Prækliniske oplysninger tyder på, at små mængder moxifloxacin udskilles i mælken. I mangel på humane data, og grundet den eksperimentelle risiko for, at fluoroquinoloner kan beskadige det vægtbærende brusk hos unge dyr, er amning kontraindiceret under moxifloxacin-behandling (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Fluroquinoloner inklusive moxifloxacin kan dog resultere i en forringelse af patientens evne til at køre eller betjene maskiner pga. CNS-reaktioner (f.eks. svimmelhed: akut, forbigående synstab, se pkt. 4.8) eller akut og kortvarende tab af bevidsthed (synkope, se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at være opmærksomme på deres reaktioner på moxifloxacin før bilkørsel eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger baseret på alle kliniske forsøg og udledt af indberetninger efter markedsføring med moxifloxacin 400 mg (oral og løbende behandling) sorteret efter hyppighed er angivet nedenfor:

Bortset fra kvalme og diarré blev alle bivirkninger observeret med en hyppighed på under 3 %.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

De alvorligste bivirkninger er angivet først. Hyppighederne er defineret som:

almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

meget sjælden (< 1/10.000)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse (MedDRA)** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Superinfek­tioner forårsaget af bakterier eller svamp f.eks. oral eller vaginal candida |  |  |  |  |
| **Blod- og lymfesystem** |  | Anæmi  Leukopeni  Neutropeni  Trombocyto­peni  Trombocyt­æmi  Eosinofili  Forlænget protrombintid/øget INR |  | Forhøjet protrombin­niveau/nedsat INR  Agranulo­cytose  Pancytopeni |  |
| **Immun­systemet** |  | Allergisk reaktion (se pkt. 4.4) | Anafylaksi inkl. meget sjældent livstruende shock (se pkt. 4.4)  Allergisk ødem/angioødem (inkl. larynxødem, potentielt livstruende, se pkt. 4.4) |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyperlipidæmi | Hypergly­kæmi  Hyperuri­cæmi | Hypogly­kæmi  Hypogly­kæmisk koma |  |
| **Psykiske forstyrrelser\*** |  | Angstanfald  Psykomotorisk hyperaktivitet/agita­tion | Psykisk labilitet  Depression (i meget sjældne tilfælde potentielt kulmineren­de i selv­skadende adfærd som f.eks. selvmords­tanker eller selvmords­forsøg, se pkt. 4.4)  Hallucinati­oner  Delirium | Personlighedsfor­andringer  Psykotiske reaktioner (potentielt kulminerende i selv­skadende adfærd som f.eks. selvmordstanker eller selvmords­forsøg, se pkt. 4.4) |  |
| **Nervesystemet\*** | Hovedpine  Svimmelhed | Par- og dysæstesi  Smagsforstyrrelser (inkl. ageusi i meget sjældne tilfælde)  Forvirring og desorientering  Søvnforstyrrelser (hovedsageligt insomni)  Tremor  Vertigo  Somnolens | Hypoæstesi  Lugteforstyr­relser (inkl. anosmi)  Unormale drømme  Svigtende koordination (inkl. gangforstyr­relser, især pga. svimmelhed eller vertigo)  Krampean­fald inkl. grand mal (se pkt. 4.4)  Nedsat koncentrati­onsevne  Taleforstyr­relser  Amnesi  Perifer neuropati og polyneuro­pati | Hyperæstesi |  |
| **Øjne\*** |  | Visuelle forstyrrelser inkl. diplopi og sløret syn (især pga. CNS-reaktioner, se pkt. 4.4) | Fotofobi | Forbigående synstab (især under CNS-reaktioner, se pkt. 4.4 og 4.7)  Uveitis og bilateral akut iris-transillumering (se pkt. 4.4) |  |
| **Øre og labyrint\*** |  |  | Tinnitus  Nedsat hørelse herunder døvhed (normalt reversibel) |  |  |
| **Hjerte\*\*** | QT-forlængelse hos patienter med hypokaliæmi (se pkt. 4.3 og 4.4) | QT-forlængelse (se pkt. 4.4)  Palpitationer  Takykardi  Atrieflimren  Angina pectoris | Ventrikulære takyarytmier  Synkope (f.eks. akut og kortvarende tab af bevidsthed) | Uspecifikke arytmier  Torsade de pointes (se pkt. 4.4)  Hjertestop (se pkt. 4.4) |  |
| **Vaskulære sygdomme\*\*** |  | Vasodilation | Hypertension  Hypotension | Vaskulitis |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø (inkl. astmatiske tilstande) |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme  Opkastning  Gastrointestinale og abdominale smerter  Diarré | Nedsat appetit og fødeindtag  Obstipation  Dyspepsi  Flatulens  Gastritis  Øget amylase | Dysfagi  Stomatitis  Antibiotika­relateret kolitis (inkl. pseudomem­branøs kolitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikati­oner, se pkt. 4.4 |  |  |
| **Lever og galdeveje** | Stigning i aminotransfe­raser | Nedsat leverfunktion (inkl. øgning af LDH)  Øget bilirubin  Øget gamma-glutamyl-transferase  Øgning af alkaliske fosfataser i blodet | Gulsot  Hepatitis (overvejende cholestatisk) | Fulminant hepatitis som potentielt kan føre til livstruende leversvigt (herunder tilfælde af dødsfald, se pkt. 4.4) |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus  Hududslæt  Urticaria  Tør hud |  | Bulløse hudreaktioner som Stevens-Johnson’s Syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (potentielt livstruende, se pkt. 4.4) | Akut generalise­ret eksante­matøs pustulose (AGEP)  Lægemid­delfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4), lægemiddelfremkaldt udslæt på samme sted (fixed drug eruption), fotosensitivitetsreaktioner (se pkt. 4.4) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv\*** |  | Artralgi  Myalgi | Tendinitis (se pkt. 4.4)  Muskel­kramper  Muskeltræk­ninger  Muskelsvag­hed | Seneruptur (se pkt. 4.4)  Arthritis  Muskelstivhed  Forværring af symptomer på myasthenia gravis (se pkt. 4.4) | Rhabdo­myolyse |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dehydrering | Nedsat nyrefunktion (inkl. øget BUN og kreatinin)  Nyresvigt (se pkt. 4.4) |  |  |
| **Det endokrine system** |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH) |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsste­det\*** |  | Utilpashed (overvejende asteni eller træthed)  Smertefulde tilstande (inkl. smerter i ryg, bryst, bækken og ekstremiteter)  Svedudbrud | Ødemer |  |  |

\* Der er indberettet meget sjældne tilfælde af langvarige (op til måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker flere, nogle gange mange, systemorganklasser og sanser (herunder reaktioner såsom tendonitis, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, gangforstyrrelse, neuropatier forbundet med paræstesi, depression, træthed, hukommelsessvigt, søvnforstyrrelser og nedsat hørelse, syn, smags- og lugtesans) i forbindelse med brugen af quinoloner og fluoroquinoloner, i nogle tilfælde uanset præeksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4).

\*\* Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere hjerteklapper hos patienter behandlet med fluoroquinoloner (se pkt. 4.4).

Der har været meget sjældne tilfælde af følgende bivirkninger efter behandling med andre fluoroquinoloner, som måske også vil kunne forekomme under behandling med moxifloxacin: øget intrakranielt tryk (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatriæmi, hypercalciæmi, hæmolytisk anæmi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der anbefales ingen specifikke forholdsregler efter utilsigtet overdosering. I tilfælde af overdosering bør symptomatisk behandling indledes. Der bør overvåges ved hjælp af ekg pga. risiko for forlængelse af QT-intervallet. Samtidig indgift af aktivt kul ved en dosis på 400 mg moxifloxacin vil reducere den systemiske tilgængelighed af stoffet med mere end 80 %. Anvendelsen af aktivt kul tidligt i absorptionsforløbet kan være nyttigt for at undgå stor stigning i den systemiske tilgængelighed af moxifloxacin ved oral overdosering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Quinolon antibacterica, fluorochinoloner, ATC-kode: J01MA14.

Virkningsmekanisme

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

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

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

Effekt på tarmfloraen hos mennesker

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

Resistensmekanisme

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

*In vitro-*resistens mod moxifloxacin udvikles langsomt via trinvise processer medieret af target-site-mutationer i begge type II topoisomeraser, DNA gyrase og topoisomerase IV.

Moxifloxacin er et dårligt substrat for aktiv effluks-mekanismer i Grampositive organismer.

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

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for Moxifloxacin Accord og er anført her: <<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>>

Mikrobiologisk følsomhed

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

**Almindeligt følsomme arter**

Aerobe grampositive mikroorganismer

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus*\* (methicillin-følsom)

*Streptococcus agalactiae* (Gruppe B)

*Streptococcus milleri* gruppe\* (*S. anginosus, S. constellatus* og *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\* (Gruppe A)

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

Aerobe gramnegative mikroorganismer

*Acinetobacter baumanii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*

Anaerobe mikroorganismer

*Fusobacterium spp.*

*Prevotella spp.*

"Andre" mikroorganismer

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\*

*Chlamydia trachomatis\**

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma genitalium*

*Mycoplasma hominis*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

**Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem**

Aerobe grampositive mikroorganismer

*Enterococcus faecalis\**

*Enterococcus faecium\**

*Staphylococcus aureus* (methicillin-resistent)+

Aerobe gramnegative mikroorganismer

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella pneumoniae*\*#

*Klebsiella oxytoca*

*Neisseria gonorrhoeae\**+

*Proteus mirabilis*\*

Anaerobe mikroorganismer

*Bacteroides fragilis\**

*Peptostreptococcus spp.\**

**Organismer med nedarvet resistens**

Aerobe gramnegative mikroorganismer

*Pseudomonas aeruginosa*

\*Aktivitet er tilfredsstillende demonstreret i modtagelige bakteriestammer i kliniske studier ved de godkendte kliniske indikationer.

#ESBL-producerende stammer er normalt resistente over for fluoroquinoloner.

+Resistenshyppighed > 50 % i et eller flere lande.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og biotilgængelighed

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

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

Distribution

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Væv** | **Koncentration** | **Sted: Plasma-ratio** |
| Plasma | 3,1 mg/l | - |
| Spyt | 3,6 mg/l | 0,75-1,3 |
| Blistervæske | 1,61 mg/l | 1,71 |
| Bronkialslimhinde | 5,4 mg/kg | 1,7-2,1 |
| Alveolare makrofager | 56,7 mg/kg | 18,6-70,0 |
| Epitelial overfladevæske | 20,7 mg/l | 5-7 |
| Maxillar sinus | 7,5 mg/kg | 2,0 |
| Ethmoidal sinus | 8,2 mg/kg | 2,1 |
| Nasalpolypper | 9,1 mg/kg | 2,6 |
| Interstitialvæske | 1,02 mg/l | 0,8-1,42,3 |
| Kvindelige genitalier\* | 10,24 mg/kg | 1,724 |
| \* Intravenøs indgift af en enkelt dosis på 400 mg  1 10 timer efter administration  2 frit lægemiddel  3 fra 3 timer op til 36 timer efter dosis  4 ved slutningen af infusionen | | |

Metabolisme

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

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

Elimination

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

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

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

*Ældre og patienter med lav kropsvægt*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Moxifloxacins farmakokinetik er ikke signifikant forskellig hos patienter med nedsat nyrefunktion (inklusiv kreatinin clearance > 20 ml/min/1,73 m2). I takt med at nyrefunktionens clearance nedsættes, øges koncentrationen af M2-metabolitten (glucuronid) med op til en faktor 2,5 (ved kreatin clearance på < 30 ml/min/1,73 m2).

*Nedsat leverfunktion*

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Effekt på det hæmatopoetiske system (svag sænkning af antal erythrocyter og trombocyter) observeredes hos rotter og aber. I lighed med andre quinoloner er hepatotoksisitet (forhøjede leverenzymer og vacuolær degeneration) blevet observeret hos rotter, aber og hunde Hos aber forekom CNS-toksicitet (kramper). Disse reaktioner sås kun efter behandling med høje doser moxifloxacin eller efter lang tids behandling.

Moxifloxacin var, som andre quinoloner, genotoksiske i *in vitro*-test med bakterier eller pattedyrsceller. Da disse effekter kan forklares ved en interaktion med gyrase i bakterier- og ved højere koncentrationer – ved en interaktion med topoisomerase II i pattedyrsceller, antages det, at der foreligger en tærskelkoncentration for genotoksisitet. I *in vivo-*test blev der ikke fundet tegn på genotoksicitet på trods af anvendelse af høje doser af moxifloxacin. Der foreligger således en tilstrækkelig sikkerhedsmargin for den terapeutiske dosis til mennesker. Moxifloxacin var ikke carcinogent i et initierings-promotion-studie med rotter.

Mange quinoloner er fotoreaktive og kan inducere fototoksiske, fotomutagene og fotocarcinogene reaktioner. I modsætning til dette har moxifloxacin i et omfattende program af *in vitro*- og *in vivo*-studier vist at være fri for fototoksiske og fotogenetiske egenskaber. Under samme forhold inducerede andre quinoloner reaktioner.

Ved høje koncentrationer er moxifloxacin en hæmmer af den hurtige del af den forsinkede, korrigerede kaliumstrøm i hjertet og kan derved forårsage forlængelse fra QT-intervallet. Toksikologiske studier gennemført med hunde, der fik orale doser ≥90 mg/kg (plasma-koncentration≥16 mg/l) førte til QT-forlængelse, men ingen arytmier. Kun efter meget høje kumulative intravenøse administrationer af mere end 50 gange human dosis (> 300 mg/kg) med resulterende plasmakoncentrationer ≥ 200 mg/l (mere end 40 gange terapeutisk niveau), observeredes reversible ikke fatale ventrikulære arytmier.

Quinoloner er kendt for at forårsage læsioner i vævet i de større diarthrodiale led hos umodne dyr. Den laveste orale dosis af moxifloxacin, som forårsagede ledtoksicitet i unge hunde var fire gange den maximalt anbefalede terapeutiske dosis på 400 mg (ved 50 kg kropsvægt) på mg/kg-basis, svarende til plasmakoncentrationer 2 til 3 gange højere end opnået med maksimal terapeutisk dosis.

Toksisitetstests på rotter og aber (gentagen dosis op til 6 måneder) kunne ikke påvise nogen risiko for okulotoksisk påvirkning. Hos hunde medførte høje orale doser (≥60 mg/kg), som førte til plamakoncentrationer ≥20 mg/l, til ændringer i elektroretinogrammet og i isolerede tilfælde atrofi af retina.

Reproduktive studier udført på rotter, kaniner og aber tyder på, at moxifloxacin passerer placenta. Studier udført på rotter (p.o. og i.v.) og aber (p.o.) viste ingen tegn på teratogenicitet eller nedsat fertilitet efter indgift af moxifloxacin. En let øget forekomst af vertebral- og ribbensmisdannelser sås i kaninfostre, men kun ved en dosis (20 mg/kg i.v.), som var forbundet med svær maternal toksicitet. En øget abortincidens sås hos aber og kaniner ved en plasmakoncentration modsvarende terapeutisk niveau hos mennesker. Hos rotter observeredes nedsat fødselsvægt, øget antal sene aborter, let øget varighed af svangerskabet og en forhøjet spontan aktivitet hos nogle han- og hun-afkom ved doser som var 63 gange den maksimalt anbefalede dosis beregnet som mg/kg i forhold til humane terapeutiske plasmakoncentrationer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mannitol

Vandfri kolloid silica

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Talcum

Filmovertræk Opadry II PINK (85F240037)

Polyvinylalkohol - delvist hydrolyseret (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Kartonæske med blisterstrip af PA/ALL/PVC-aluminiumsfolie (alu-alu blister).

Pakningsstørrelser: 5, 7, 10, 14 og 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62092

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. januar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. februar 2025