****

29. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Moxifloxacin ”Krka”, filmovertrukne tabletter**

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

 28952

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Moxifloxacin ”Krka”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 filmovertrukket tablet indeholder moxifloxacinhydrochlorid svarende til 400 mg moxifloxacin.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

 De filmovertrukne tabletter er mørk-rosa, bikonvekse, kapselformede tabletter med en størrelse på: længde: 15,9 mm – 16,6 mm og tykkelse 5,8 mm – 7,0 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Moxifloxacin ”Krka” anvendes til behandling af følgende bakterielle infektioner, der skyldes moxifloxacin-følsomme bakterier, hos patienter i alderen 18 år og derover (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Til følgende indikationer bør Moxifloxacin ”Krka” kun anvendes, når det ikke anses for at være hensigtsmæssigt at anvende andre antibakterielle midler, der almindeligvis anbefales til behandling af disse infektioner.

* Akut bakteriel sinuitis
* Akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder bronkitis

Til følgende indikationer bør Moxifloxacin ”Krka” kun anvendes, når det ikke anses for at være hensigtsmæssigt at anvende andre antibakterielle midler, der almindeligvis anbefales som førstevalg til behandling af disse infektioner, eller hvis 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 absces i æggestokkene eller bækkenet.

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

* Ikke-hospitalserhvervet lungebetændelse
* Komplicerede infektioner i hud og hudstruktur

 Moxifloxacin ”Krka” må ikke anvendes som førstevalg til nogen form for infektioner i hud og hudstruktur eller ved alvorlig ikke-hospitalserhvervet lungebetændelse.

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

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 Den anbefalede dosis er én 400 mg filmovertrukken tablet én gang dagligt.

Patienter med nedsat nyre- eller 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 ambulant peritonealdialyse (se pkt. 5.2 for detaljer).

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

Ældre patienter og andre specielle patientpopulationer

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

Pædiatrisk population

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

Administration

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

Behandlingsvarighed

 Følgende behandlingsvarighed bør anvendes for Moxifloxacin ”Krka”:

|  |  |
| --- | --- |
| * Akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, 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 ”Krka” i op til 14 dage.

 Sekventiel (intravenøs efterfulgt af oral) behandling

 I kliniske studier med sekventiel behandling skiftede de fleste patienter fra intravenøs til oral behandling inden for 4 dage (ikke-hospitalserhvervet lungebetændelse) eller 6 dage (komplicerede hud- og hudstrukturinfektioner). Den anbefalede samlede varighed af intravenøs- og oral behandling er 7-14 dage for ikke-hospitalserhvervet lungebetændelse og 7-21 dage for komplicerede infektioner i hud- og hudstrukturer.

 Den anbefalede dosering (400 mg dagligt) 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 tendosygdom/-lidelse relateret til quinolonbehandling.

 Både i prækliniske studier og i humane studier 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 dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
* elektrolytforstyrrelser, specielt ukorrigeret hypokaliæmi
* klinisk relevant bradykardi
* klinisk relevant hjertesvigt med nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion
* tidligere anamnese med symptomatiske arytmier

 Moxifloxacin bør ikke anvendes sammen med andre lægemidler der forlænger QT-intervallet (se også 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 transaminaser til mere end 5 gange øvre normalværdi (ULN).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Anvendelsen af moxifloxacin bør undgås hos patienter, der tidligere har oplevet 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).

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

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

Moxifloxacin har vist at kunne forlænge QTc-intervallet på elektrokardiogrammer hos nogle patienter. Ved analyse af ekg’er fra det kliniske undersøgelsesprogram, var QTc- forlængelsen med moxifloxacin 6 msek. ± 26 msek.; 1,4 % i forhold til udgangsværdien. Idet kvinder har tendens til at have længere udgangsværdi 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 effekter 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 (især kvinder og ældre patienter) 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.

Behandling med moxifloxacin bør stoppes, hvis der opstår tegn og symptomer på hjertearytmier og der skal udføres ekg.

Overfølsomhed/allergiske reaktioner

Overfølsomhed og allergiske reaktioner er set efter den første administration af fluoroquinoloner, herunder moxifloxacin. Anafylaktiske reaktioner kan udvikle sig til et livstruende chok selv efter den første administration. I sådanne tilfælde af kliniske manifestationer af svære overfølsomhedsreaktioner bør behandlingen med moxifloxacin seponeres, og passende behandling iværksættes (f.eks. behandling for chok).

Alvorlig leversygdom

Tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til leversvigt (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), 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, 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.

Langvarige, invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger

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) er blevet rapporteret 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.

Perifer neuropati

Tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, der medførte paræstesi, hypoæstesi, dysæstesi eller svaghed, er blevet rapporteret 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

Psykiske reaktioner kan forekomme selv efter den første administration af quinoloner, herunder moxifloxacin. I meget sjældne tilfælde har depression eller psykiske reaktioner 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) og antibiotikarelateret kolitis (AAC), herunder pseudomembranøs kolitis og *Clostridium difficile-* associeret diarré, er blevet indberettet i forbindelse med brugen af bredspektrede antibiotika, inklusive moxifloxacin. De rangerer i sværhedsgrad fra mild diarré til fatal colitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diarré under eller efter moxifloxacinbehandlingen. Hvis AAD eller AAC mistænkes eller bekræftes, skal igangværende behandling med antibiotika, inklusive moxifloxacin, afbrydes og passende terapeutiske tiltag omgående iværksættes. Ydermere bør tilstrækkelige tiltag for at kontrollere infektionen iværksættes for at undgå overførsel. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret hos patienter, som udvikler alvorlig diarré.

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 indenfor 48 timer efter behandlingsstart med quinoloner og fluoroquinoloner, og der er blevet rapporteret forekomster selv op til flere måneder efter seponering af behandlingen. 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. Derfor bør samtidig brug af kortikosteroider undgås.

Ved det første tegn på tendinitis (f.eks. smertefuld hævelse,inflammation) skal behandlingen med moxifloxacin seponeres, og der skal overvejes alternativ behandling. 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 studier rapporteret en øget risiko for aortaaneurisme og ‑dissektion, især hos ældre patienter og for aortaklap- og mitralklapinsufficiens efter indtagelse af fluorquinoloner. 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 fluorquinoloner kun anvendes efter en grundig vurdering af benefit/risk forholdet og efter overvejelse af andre terapeutiske muligheder hos patienter med en familieanamnese med aneurismer eller medfødt hjerteklapsygdom og hos patienter med tidligere diagnosticeret aortaaneurisme og/eller dissektion 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)
* 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 (se pkt. 4.7 og 4.8).

Dysglykæmi

Som for alle quinoloner er der rapporteret forstyrrelser i blodglukose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi (se punkt 4.8), sædvanligvis hos diabetespatienter, der får samtidig behandling med et oralt hypoglykæmisk middel (f.eks. glibenclamid) eller med insulin. Tilfælde af hypoglykæmisk koma er blevet rapporteret. Det anbefales at monitorere blodglukose nøje hos diabetespatienter.

Forebyggelse af fotosensitivitetsreaktioner

Quinoloner har vist sig at kunne forårsage fotosensitivitetsreaktioner hos patienter. Studier har dog vist, at moxifloxacin har en lavere 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 ”Krka” bør ikke anvendes til patienter med kompliceret underlivsbetændelse (f.eks. forbundet med absces 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 antibiotikum (f.eks. cephalosporin), med mindre moxifloxacin-resistent *Neisseria gonorrhoeae* kan udelukkes. Hvis der ikke opnås klinisk bedring efter tre dages behandling, skal behandlingen tages op til overvejelse.

Patienter med speciel cSSSI

Klinisk virkning af moxifloxacin ved behandling af alvorlige brandsårsinfektioner, fasciitis samt infektioner i fødder hos diabetikere med osteomyelitis er ikke klarlagt.

Påvirkning af biologiske tests

Behandling med moxifloxacin kan påvirke resultatet af en *Mycobacterium* spp.-kulturtest ved at undertrykke den mycobakteriske vækst, og dermed give falske negative resultater for prøver fra patienter, der er i behandling med moxifloxacin.

Patienter med MRSA-infektioner

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

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).

Natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige ”natriumfri”.

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

 Interaktioner med lægemidler

 En additiv effekt 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. Derfor er moxifloxacin 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 IV, pentamidin, antimalariamidler især halofantrin)
* visse antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
* andre (cisaprid, vincamin IV, 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 administration 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 studier udført med 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 hyperglykæmi. Imidlertid resulterede de observerede farmakokinetiske ændringer for glibenclamid ikke i ændringer af de farmakodynamiske parametre (blodglukose, insulin). Der er således ikke observeret nogen klinisk betydende interaktion mellem moxifloxacin og glibenclamid.

INR-forandringer

Et stort antal tilfælde af øget oral antikoagulant-aktivitet er rapporteret blandt patienter i behandling med antibakterielle lægemidler, især fluorquinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol og visse cephalosporiner. 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 foranstaltning ville være at monitorere INR mere hyppigt. Om nødvendigt bør den orale dosis af antikoagulant justeres passende.

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

*In vitro-*studier 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**

 Graviditet

 Sikkerheden ved moxifloxacin ved human graviditet er ikke blevet evalueret. Dyrestudier 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 oplysninger om ammende kvinder. Prækliniske oplysninger tyder på, at små mængder moxifloxacin udskilles i mælken. Da der ikke findes oplysninger om mennesker, og der er en eksperimentel risiko for, at fluoroquinoloner kan beskadige det vægtbærende brusk hos unge dyr, er amning kontraindiceret under moxifloxacin-behandling (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

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

 Ikke mærkning.

 Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Fluoroquinoloner inklusive moxifloxacin kan dog resultere i en forringelse af patientens evne til at føre motorkøretøj 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 over for moxifloxacin, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Bivirkninger baseret på alle kliniske studier og stammer fra indrapporteringer efter markedsføring med moxifloxacin 400 mg (oral og sekventiel behandling) sorteret efter hyppighed er listet nedenfor:

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

 Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. Hyppigheden defineres som:

* meget almindelig (> 1/10)
* 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)
* ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse (MedDRA)** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Super-infektioner forårsaget af bakterier eller svamp f.eks. oral eller vaginal candida |  |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | AnæmiLeukopeniNeutropeniTrombocytopeniTrombocytæmiEosinofili Forlænget protrombintid/øget INR |  | Forhøjet protrombin­niveau/INR sænkningAgranulocytosePancytopeni |  |
| **Immunsystemet** |  | Allergisk reaktion (se pkt. 4.4) | Anafylaksi inkl. meget sjældent livstruende shock (se pkt. 4.4).Allergisk ødem/angio­ødem (inkl. larynxødem; kan være livstruende, se pkt. 4.4) |  |  |
| **Det endokrine system** |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH) |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyperlipidæmi | HyperglykæmiHyperuricæmi | HypoglykæmiHypoglykæmisk koma (se pkt. 4.4). |  |
| **Psykiske forstyrrelser**\* |  | AngstanfaldPsykomotorisk hyperaktivitet/agita­tion | Psykisk labilitetDepression (i meget sjældne tilfælde potentielt kulminerende i selvskadende adfærd som f.eks. selvmords­tanker eller selvmords­forsøg, se pkt. 4.4)HallucinationerDelirium | Personligheds-forandringerPsykotiske reaktioner (potentielt kulminerende i selvskadende adfærd som f.eks. selvmords­tanker eller selvmords­forsøg, se pkt. 4.4) |  |
| **Nervesystemet**\* | Hovedpine Svimmelhed | Par- og dysæstesiSmagsforstyrrelser (inkl. ageusi i meget sjældne tilfælde)Konfusion og desorientering Søvnforstyrrelser (hovedsageligt insomni)Tremor VertigoSomnolens | HypoæstesiLugteforstyrrelser (inkl. anosmi)Unormale drømmeSvigtende koordination (inkl. gang­forstyrrelser, især pga. svimmelhed eller vertigo)Krampeanfald inkl. grand mal (se pkt. 4.4)Nedsat koncentrationsevneTale­forstyrrelserAmnesiPerifer 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 forløb med CNS-reaktioner, se pkt. 4.4 og 4.7)Uveitis og bilateral akut iris-transillumering (se pkt. 4.4) |  |
| **Øre og labyrint**\* |  |  | TinnitusNedsat 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)PalpitationerTakykardiAtrieflimrenAngina pectoris | Ventrikulære takyarytmier Synkope (dvs.akut og kortvarigt tab af bevidsthed) | Uspecifikke arytmierTorsade de pointes (se pkt. 4.4)Hjertestop (se pkt. 4.4) |  |
| **Vaskulære sygdomme\*\*** |  | Vasodilation | HypertensionHypotension | Vaskulitis |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |  | Dyspnø (inkl. astmatiske tilstande) |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | KvalmeOpkastningGastrointestinale og abdominale smerterDiarré | Nedsat appetit og fødeindtagForstoppelseDyspepsiFlatulensGastritisØget amylase | Dysfagi StomatitisAntibiotikarelateret kolitis (inkl. pseudo­membranøs colitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende kompli­kationer, se pkt. 4.4) |  |  |
| **Lever og galdeveje** | Øgning af trans­aminaser | Nedsat leverfunktion (inkl. øgning af LDH)Øget bilirubinØget gamma-glutamyl-transferaseØgning af alkaliske fosfataser i blodet | GulsotHepatitis (overvejende cholestatisk) | Fulminant hepatitis som potentielt kan føre til livstruende leversvigt (herunder tilfælde af dødsfald, se pkt. 4.4) |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus UdslætUrticariaTør hud |  | Bulløse hudreaktioner som Stevens-Johnson Syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (potentielt livstruende, se pkt. 4.4) | Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP),Lægemiddel-fremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4), lægemiddel-fremkaldt udslæt på samme sted (fixed drug eruption), fotosensitivitetsreaktioner (se pkt. 4.4) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**\* |  | ArthralgiMyalgi | Tendinitis (se pkt. 4.4)Muskel­kramperMuskel­trækningerMuskel­svaghed | Seneruptur (se pkt. 4.4)ArthritisMuskelstivhedForværring af symptomer på myasthenia gravis (se pkt. 4.4) | Rhabdomyo-lyse |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dehydrering  | Nedsat nyrefunktion (inkl. øget BUN og kreatinin)Nyresvigt (se pkt. 4.4) |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**\* |  | Utilpashed (overvejende asteni eller træthed)Smertefulde tilstande (inkl. smerter i ryg, bryst, bækken og ekstremiteter)Sved | Ødemer |  |  |

\*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) er blevet rapporteret 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 til:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der anbefales ingen specifikke forholdsregler efter accidentel 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 antibiotika, fluoroquinoloner, ATC kode: J01MA14.

Virkningsmekanisme

 Moxifloxacin er in vitro-aktiv mod et bredt spektrum af gram-positive og gram-negative patogene organismer.

 Den baktericide virkning 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 gram-positive bakterier.

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

Virkning på tarmfloraen hos mennesker

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

Resistensmekanisme

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

*In vitro*-resistens over formoxifloxacin 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 gram-positive organismer.

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

Grænseværdier

EUCAST clinical MIC og disk diffusion breakpoints for moxifloxacin (01.01.2014):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **Følsomhed**  | **Resistens** |
| *Staphylococcus* spp. | ≤ 0,5 mg/l≥ 24 mm | > 1 mg/l< 21 mm |
| *S. pneumoniae* | ≤ 0,5 mg/l≥ 22 mm | > 0,5 mg/l< 22 mm |
| *Streptococcus gruppe* A,B,C,G | ≤ 0,5 mg/l≥ 18 mm | > 1 mg/l< 15 mm |
| *H. influenzae* | ≤ 0,5 mg/l≥ 25 mm | > 0,5 mg/l< 25 mm |
| *M. catarrhalis* | ≤ 0,5 mg/l≥ 23 mm | > 0,5 mg/l< 23 mm |
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 0,5 mg/l≥ 20 mm | > 1 mg/l< 17 mm |
| Ikke-artsrelateret grænseværdi\* | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| \*Ikke-artsrelaterede grænseværdier er blevet bestemt hovedsageligt på baggrund af farmakokinetiske/farmakodynamiske data, og er uafhængige af MIC-fordelingen for specifikke arter. De skal kun anvendes for arter, som ikke har fået en artsspecifik grænseværdi, og skal ikke anvendes for arter, hvor fortolkningskriterier endnu ikke er bestemt. |

Mikrobiologisk følsomhed

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

|  |
| --- |
| **Almindelige følsomme arter** |
| 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\**#*Klebsilla oxytoca**Neisseria gonorrhoeae\*+* *Proteus mirabilis\** |
| Anaerobe mikroorganismer*Bacteroides fragilis\***Peptostreptococcus* spp.*\** |
| **Organismer med nedarvet resistens** |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer*Pseudomonas aeruginosa* |
| **\***Aktivitet er tilfredsstillende demonstreret for 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 enkeltdosis og op til 600 mg ved en daglig dosering i 10 dage. Efter indtagelse af 400 mg oralt ses en maksimal plasmakoncentration 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.

Fordeling

Moxifloxacin distribueres hurtigt til det ekstravaskulære rum; efter en dosis på 400 mg blev et AUC på 35\*mg.th/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 moxifloxacin:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Væv** | **koncentration** | **Sted: Plasmaratio** |
| 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  |
| Alveolære 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 genitialier\* | 10,24 mg/kg  | 1,724 |

\* Intravenøs administration af en enkeltdosis 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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

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

Ældre og patienter med lav kropsvægt

Der blev observeret højere plasmakoncentrationer hos raske forsøgspersoner med lav kropsvægt (eksempelvis kvinder) og hos 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 hos 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, mens 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**

 Virkningen 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-toksisitet (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 pattedyr-celler. Da disse virkninger kan forklares ved en interaktion med gyrase i bakterier- og ved højere koncentrationer – ved en interaktion med topoisomerase II i pattedyrceller, antages det, at der foreligger en tærskel-koncentration for genotoksisitet. I *in vivo* tests blev ingen tegn fundet på genotoksisitet på trods af anvendelse af høje doser af moxifloxacin. Der foreligger således en tilstrækkelig sikkerhedsmargin for den terapeutiske dosis til mennesker. Moxifloxacin var ikke karcinogent i et initiation-promotion studie med rotter.

 Mange quinoloner er fotoreaktive og kan inducere fototoksiske, fotomutagene og fotokarcinogene 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 af QT-intervallet. Toksikologiske studier gennemført med hunde og orale doser ≥ 90 mg/kg (plasmakoncentration ≥ 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 hos unge hunde, var fire gange den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis på 400 mg (ved en 50 kg kropsvægt) på en mg/kg basis, svarende til plasmakoncentrationer 2 til 3 gange højere end opnået med maksimal terapeutisk dosis.

 Toksicitetstests med 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 plasmakoncentrationer ≥ 20 mg/l til ændringer i elektro-retinogrammet og i isolerede tilfælde atrofi af retina.

 Reproduktive studier udført med rotter, kaniner og aber tyder på, at moxifloxacin passerer placenta. Studier udført med 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

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose 6 mPa·s

Macrogol 4000

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

 Der er ingen særlige opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blisterpakninger (OPA/Al/PVC-Al folieblistre): 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 eller 120 film-overtrukne tabletter i æsker.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

 **Repræsentant**

KRKA Sverige AB

 Göta Ark 175

 118 72 Stockholm

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 53035

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. maj 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 29. januar 2025