

14. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Moxifloxacin "Orion", filmovertrukne tabletter**

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

29583

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Moxifloxacin "Orion"

**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

Pink, aflang, bikonveks, filmovertrukket tablet, 19,4 × 7,8 mm i diameter og 5,8 mm i tykkelse.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

* Akut bakteriel sinuitis (tilstrækkeligt diagnosticeret):

Til akut bakteriel sinuitis bør Moxifloxacin "Orion" 400 mg filmovertrukne tabletter kun anvendes, når det ikke anses for at være hensigtmæssigt at anvende andre antibakterielle midler, som almindeligvis anbefales til behandling af disse infektioner.

* Akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder bronkitis:

Til akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder bronkitis, bør Moxifloxacin "Orion" 400 mg filmovertrukne tabletter kun anvendes, når det ikke anses for at være hensigtmæssigt at anvende andre antibakterielle midler, som almindeligvis anbefales til behandling af disse infektioner.

* Ikke hospitalserhvervet pneumoni, 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 "Orion" 400 mg filmovertrukne tabletter bør ikke anvendes til monoterapi af mild til moderat underlivsbetændelse, men skal anvendes i kombination med et andet passende antibakterielt lægemiddel (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 "Orion" 400 mg filmovertrukne tabletter 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 pneumoni
* Komplicerede infektioner i hud og hudstruktur.

Moxifloxacin "Orion" 400 mg filmovertrukne tabletter må ikke anvendes som førstevalg til nogen form for infektioner i hud og hudstruktur eller ved alvorlig ikke hospitalserhvervet pneumoni. Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer angående hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler.

**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 svært nedsat nyrefunktion eller til patienter i kronisk dialyse, dvs. hæmodialyse og kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (se pkt. 5.2).

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

*Andre særlige 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

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

Behandlingsvarighed

Følgende behandlingsvarighed anbefales for Moxifloxacin "Orion" 400 mg filmovertrukne tabletter:

|  |  |
| --- | --- |
| Akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder bronkitis | 5-10 dage |
| Ikke hospitalserhvervet pneumoni | 10 dage |
| Akut bakteriel sinuitis | 7 dage |
| Mild til moderat underlivsbetændelse | 14 dage |

I kliniske studier har man undersøgt behandling med Moxifloxacin "Orion" filmovertrukne tabletter 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 pneumoni) eller 6 dage (komplicerede hud- og hudstrukturinfektioner). Den anbefalede samlede varighed af intravenøs og oral behandling er 7-14 dage for ikke hospitalserhvervet pneumoni og 7-21 dage for komplicerede hud- og hudstrukturinfektioner.

Den anbefalede dosis (400 mg en gang daglig) og behandlingsvarighed for den aktuelle 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 senesygdom relateret til quinolonbehandling.

Såvel i prækliniske studier som i studier med mennesker er der efter eksponering for moxifloxacin observeret ændringer i hjertets elektrofysiologi i form af forlænget QT-interval. Af hensyn til sikkerheden ved anvendelsen af lægemidlet er moxifloxacin derfor kontraindiceret ved:

* medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
* elektrolytforstyrrelser, specielt ukorrigeret hypokaliæmi
* klinisk relevant bradykardi
* klinisk relevant hjertesvigt med nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion (LVEF)
* 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 stigning i aminotransferaser > 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 afvejes i forhold til oplysningerne i afsnittet om advarsler og forsigtighedsregler.

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.

Forlængelse af QTc-intervallet samt kliniske tilstande, som kan være forbundet med QTc-forlængelse

Det er påvist, at moxifloxacin kan forlænge QTc-intervallet på elektrokardiogrammer hos nogle patienter. Ved analyse af ekg’er fra det kliniske studieprogram var QTc-forlængelsen med moxifloxacin 6 msek. ± 26 msek., dvs. 1,4 % i forhold til udgangsværdien. Idet kvinder har tendens til at have en 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 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 (især kvinder og ældre patienter) 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.

Behandling med moxifloxacin bør stoppes, og der skal tages et ekg, hvis der opstår tegn på hjertearytmier under behandlingen med moxifloxacin.

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 aneurismesygdomme eller medfødt hjerteklapsygdom og hos patienter diagnosticeret med allerede eksisterende 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.

Overfølsomhed/allergiske reaktioner

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

Alvorlig leversygdom

Tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til leversvigt (herunder dødsfald), er blevet indberettet ved brug af moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at kontakte deres læge, inden behandlingen fortsættes, hvis de udvikler tegn og symptomer på fulminant hepatitis, såsom hurtigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati.

Test/undersøgelser 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 disponerede for krampeanfald

Quinoloner vides at kunne udløse krampeanfald. Moxifloxacin skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med CNS-lidelser eller ved andre risikofaktorer, der kan disponere til kramper eller nedsætte krampetærsklen. Ved krampeanfald skal behandlingen med moxifloxacin seponeres og passende behandling iværksættes.

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 psykotiske reaktioner udviklet sig til selvmordstanker og selvskadende adfærd som f.eks. selvmordsforsøg (se pkt. 4.8). Hvis patienten udvikler disse reaktioner, skal behandlingen med moxifloxacin seponeres, og der skal tages passende forholdsregler. 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 colitis (AAC), herunder pseudomembranøs colitis og *Clostridium difficile*-relateret diarré, er set i forbindelse med brugen af bredspektrede antibiotika, herunder moxifloxacin. Det kan variere i sværhedsgrad fra mild diarré til dødelig colitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diarré under eller efter behandling med moxifloxacin. Ved mistænkt eller bekræftet AAD eller AAC skal igangværende behandling med moxifloxacin seponeres, og passende terapeutiske tiltag omgående initieres. Endvidere skal der iværksættes passende infektionskontrol for at nedsætte risikoen for transmission. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret hos patienter, der udvikler svær diarré.

Patienter med myasthenia gravis

Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med myasthenia gravis, da 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 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.

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

Ved synsnedsættelse eller anden påvirkning af øjet skal en øjenlæge konsulteres omgående (se pkt. 4.7 og 4.8).

Dysglykæmi

Som det er tilfældet ved alle fluoroquinoloner, er der set forstyrrelser i blodglucose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi i forbindelse med moxifloxacin (se pkt. 4.8). Hos patienter behandlet med moxifloxacin forekom dysglykæmi hovedsageligt hos ældre diabetespatienter, der fik samtidig behandling med et oralt hypoglykæmisk lægemiddel (f.eks. sulfonylurea) eller med insulin. Der er rapporteret tilfælde af hypoglykæmisk koma. Det anbefales at monitorere diabetespatienters blodglucose omhyggeligt.

Forebyggelse af fotosensitivitetsreaktioner

Quinoloner er vist 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 informeres om at undgå UV-stråler eller meget og/eller stærkt sollys under behandling med moxifloxacin (se pkt. 4.8).

Patienter med glucose-6-fosfatdehydrogenasemangel

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

Patienter med kompliceret underlivsbetændelse

Moxifloxacin "Orion" 400 mg filmovertrukne tabletter anbefales ikke til patienter med kompliceret underlivsbetændelse (f.eks. forbundet med absces i æggestokkene eller bækkenet), hvor intravenøs behandling skønnes nødvendig.

Underlivsbetændelse kan skyldes fluorquinolon-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 intravenøs administration af moxifloxacin ved behandling af alvorlige brandsårsinfektioner, fasciitis samt infektioner i fødder hos diabetikere med osteomyelitis er ikke klarlagt.

Påvirkning af biologiske tests

Moxifloxacinbehandling kan påvirke dyrkningsprøver med *Mycobacterium spp* ved suppression af mykobakteriel vækst, hvilket kan medføre falsk negative resultater for prøver fra patienter, der er i behandling med moxifloxacin.

Patienter med MRSA-infektioner

Moxifloxacin kan ikke anbefales til behandling af MRSA-infektioner. I tilfælde af mistænkt eller bekræftet infektion på grund af MRSA skal behandling med et passende antibiotikum påbegyndes (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).

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 torsades 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 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 (eks. antacida indeholdende magnesium eller aluminium, didanosintabletter, sukralfat og midler indeholdende jern eller zink).

Samtidig administration af aktivt kul og en dosis på 400 mg oral 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 forøgede moxifloxacin Cmax for digoxin med ca. 30 % uden påvirkning af AUC eller dalkoncentrationer. Ingen forholdsregler er nødvendige ved samtidig behandling med digoxin.

I studier udført hos frivillige diabetikere resulterede samtidig administration af oral moxifloxacin og glibenclamid i et fald på ca. 21 % i den maksimale plasmakoncentration af glibenclamid. Kombinationen af glibenclamid og moxifloxacin kan i teorien resultere i en mild og forbigående hyperglykæmi. Imidlertid resulterede de observerede farmakokinetiske ændringer for glibenclamid ikke i ændringer af de farmakodynamiske parametre (blodsukker, insulin). Der er således ikke observeret nogen klinisk relevant interaktion mellem moxifloxacin og glibenclamid.

INR-forandringer

Der er blevet indberettet mange tilfælde af øget virkning af orale antikoagulantia hos patienter i behandling med antibakterielle lægemidler, især fluorquinoloner, makrolider, tetracykliner, sulfamethoxazol/trimethoprim og visse cefalosporiner. Infektions- og inflammationstilstande, alder og patientens almene tilstand synes at være risikofaktorer. Under disse omstændigheder kan det være svært at bedømme, om forandringerne i INR (International Normalized Ratio) skyldtes infektionen eller behandlingen. En foranstaltning ville være at monitorere INR hyppigere. Om nødvendigt bør dosis af det orale antikoagulerende lægemiddel justeres passende.

Kliniske studier har ikke vist nogen interaktioner efter samtidig administration af moxifloxacin med: ranitidin, probenecid, orale kontraceptiva, calciumtilskud, parenteralt administreret morfin, theophyllin, cyclosporin eller itraconazol.

*In vitro-*studier med humane cytokrom P450-enzymer har underbygget disse oplysninger. Disse resultater taget i betragtning er 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 ikke kendt. På grund af den eksperimentelle risiko for, at fluorquinoloner kan beskadige den vægtbærende brusk hos unge dyr, og reversible ledskader er beskrevet hos børn, der får visse fluorquinoloner, 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 foreligger nogen humane data, og der er en eksperimentel risiko for, at fluorquinoloner kan beskadige den vægtbærende brusk hos unge dyr, er amning kontraindiceret under behandling med moxifloxacin (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 studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Fluorquinoloner, herunder 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 bevidsthedstab (synkope, se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at være opmærksomme på deres reaktion på moxifloxacin før bilkørsel eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger baseret på alle kliniske studier med og indberettet efter markedsføring af moxifloxacin 400 mg (oral og sekventiel behandling) sorteret efter hyppighed er anført nedenfor:

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

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. Hyppigheden defineres 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)

- ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse (MedDRA)** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | Superinfek­tion­er forårsaget af resistente bakterier eller svampe, f.eks. oral eller vaginal candidiasis |  |  |  |  |
| *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) |  |  |
| *Det endokrine system* |  |  |  | Syndrom med uhensigts­mæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH) |  |
| *Metabolisme og ernæring* |  | Hyperlipidæmi | Hyperglykæmi  Hyperurikæmi | Hypogly­kæmi  Hypogly­kæmisk koma |  |
| *Psykiske forstyrrelser\** |  | Angstanfald  Psykomotorisk hyperaktivitet/agita­tion | Emotionel 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)  Konfusion og desorientering  Søvnforstyrrelser (hovedsageligt insomni)  Tremor  Vertigo  Døsighed | Hypæstesi  Lugteforstyrrelser (inkl. anosmi)  Unormale drømme  Svigtende koordination (inkl. gangforstyrrel­ser, især pga. svimmelhed eller vertigo)  Krampeanfald inkl. grand mal (se pkt. 4.4)  Nedsat opmærksomhed  Taleforstyrrelser  Amnesi  Perifer neuropati og polyneuropati | Hyperæstesi |  |
| *Øjne\** |  | Synsforstyrrelser 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 iristransil­lume­ring (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 (dvs. akut og kortvarigt tab af bevidsthed) | Uspecifikke arytmier  Torsade de pointes (se pkt. 4.4)  Hjertestop (se pkt. 4.4) |  |
| *Vaskulære sygdomme\*\** |  | Vasodilatation | 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  Stigning i amylase | Dysfagi  Stomatitis  Antibiotikarela­teret colitis (inklusive pseudomembra­nøs colitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer, se pkt. 4.4) |  |  |
| *Lever og galdeveje* | Stigning i aminotrans­feraser | Nedsat leverfunktion (inkl. stigning i LDH)  Stigning i bilirubin  Stigning i gamma-glutamyl-transferase  Stigning i alkaliske fosfataser i blodet | Gulsot  Hepatitis (overvejende kolestatisk) | Fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til livstruende leversvigt (herunder fatale tilfælde, se pkt. 4.4) |  |
| *Hud og subkutane væv* |  | Pruritus  Udslæt  Urticaria  Tør hud |  | Bulløse hudreaktioner som Stevens-Johnsons 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. stigning i karbamid 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)  Svedtendens | 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 fluorquinoloner, som måske også vil kunne forekomme under behandling med moxifloxacin: Øget intrakranielt tryk (inklusiv pseudotumor cerebri), hypernatriæmi, hypercalcæmi, 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. Patienten bør overvåges ved hjælp af ekg pga. risiko for forlængelse af QT-intervallet. Samtidig administration af aktivt kul og en dosis på 400 mg oral moxifloxacin vil formindske den systemiske biotilgængelighed af lægemidlet med mere end 80 %. Ved oral overdosering kan anvendelse af aktivt kul tidligt i absorptionsforløbet være nyttig for at undgå en voldsom stigning i systemisk eksponering for moxifloxacin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, fluorquinoloner, ATC-kode: J01MA14.

Virkningsmekanisme

Moxifloxacin er *in vitro-*aktiv mod et bredt spektrum af grampositive og gramnegative patogene organismer. Den baktericide virkning af moxifloxacin fremkommer ved hæmning af begge type II-topoisomeraser (DNA-gyrase og topoisomerase IV), som er nødvendige 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 studier 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).

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

*Grænseværdier*

EUCAST clinical MIC og disk diffusion grænseværdier for moxifloxacin (01.01.2012):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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-artsrelaterede grænseværdier\* | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| \*Ikke-artsrelaterede grænseværdier er primært blevet bestemt 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 både 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 fluorquinoloner.  +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 lineær i intervallet 50-800 mg givet som enkelt dosis og op til 600 mg ved en daglig dosering i 10 dage. Efter administration 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.

Fordeling

Moxifloxacin distribueres hurtigt til det ekstravaskulære rum; efter en dosis på 400 mg blev et AUC på 35 mg t/l observeret. Steady-state fordelingsvolumenet (Vss) er ca. 2 l/kg. *In vitro-* og *ex vivo-*studier viste en proteinbinding på ca. 40-42 % uafhængig af lægemidlets koncentration. 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: 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 |
| Alveolære makrofager | 56,7 mg/kg | 18,6-70,0 |
| Epitelial overfladevæske | 20,7 mg/l | 5-7 |
| Sinus maxillaris | 7,5 mg/kg | 2,0 |
| Sinus ethmoidales | 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

Biotransformation

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

I kliniske fase I og *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. urin (ca. 19 % som uomdannet lægemiddel, ca. 2,5 % som M1 og ca. 14 % som M2) og fæces (ca. 25 % som uomdannet lægemiddel, ca. 36 % som M1 og ingenting som M2).

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 nyre

funktion (herunder kreatininclearance > 20 ml/min/1,73 m2). I takt med at nyrefunktionen forringes, øges koncentrationen af M2-metabolitten (glucuronid) med op til en faktor på 2,5 (ved kreatininclearance på < 30 ml/min/1,73 m2).

*Nedsat leverfunktion*

På baggrund af de farmakokinetiske studier, som indtil nu er udført hos patienter med leversvigt (Child-Pugh A, B), er det ikke muligt at afgøre, hvorvidt der er forskelle sammenlignet med raske forsøgspersoner. Nedsat leverfunktion resulterede i højere plasmakoncentrationer af M1, mens eksponeringen for modersubstansen 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**

Virkning på det hæmatopoetiske system (svag reduktion i antal erythrocytter og trombocytter) observeredes hos rotter og aber. I lighed med andre quinoloner er hepatotoksicitet (forhøjede leverenzymer og vakuolær 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* studier med bakterier eller pattedyrsceller. Da disse virkninger 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 genotoksicitet. I *in vivo*-studier 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 karcinogent i et initation-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 sig 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 kropsvægt på 50 kg) på en mg/kg basis, svarende til plasmakoncentrationer 2 til 3 gange højere end opnået med maksimal terapeutisk dosis.

Toksicitetsstudier med rotter og aber (gentagen dosering 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 elektroretinogrammet 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 vertebra- og ribbensmisdannelser sås i kaninfostre, men kun ved en dosis (20 mg/kg i.v.), som var forbundet med svær maternal toksicitet. En øget forekomst af aborter 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

Mannitol (E421)

Silica, kolloid vandfri

Natriumstivelsesglycolat (Type A)

Hydroxypropylcellulose

Talcum

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350/PEG (E1521)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PA/Al/PVC-aluminiumsfolie-blister, i æske.

Pakningsstørrelser: 5, 7 og 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55285

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. juni 2024