

17. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Moxifloxacin "Pharmathen", filmovertrukne tabletter**

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

 28417

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Moxifloxacin "Pharmathen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg moxifloxacin, svarende til 436,37 mg moxifloxacinhydrochlorid.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

 Lyserøde, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med dimensionerne 19,4 × 7,8 mm i diameter og 5,8 mm i tykkelse.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Moxifloxacin "Pharmathen" 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). Ved følgende indikationer bør moxifloxacin kun anvendes, hvis det ikke anses for hensigtsmæssigt at anvende øvrige antibakterielle midler, der sædvanligvis anbefales til behandling af disse infektioner:

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

I de følgende indikationer bør moxifloxacin kun anvendes, hvis det ikke anses for hensigtsmæssigt at anvende øvrige antibakterielle midler, der sædvanligvis anbefales til indledende behandling af disse infektioner eller når disse ikke har virket.

* Pneumoni erhvervet uden for hospital, med undtagelse af svære tilfælde
* Mild til moderat underlivsbetændelse (dvs. infektioner i de øvre genitialier hos kvinder, herunder salpingitis og endometritis, uden en ledsagende abscess i æggestokkene eller bækkenet)

 Moxifloxacin "Pharmathen" 400 mg filmovertrukne tabletter bør ikke anvendes til monoterapi af mild til moderat underlivsbetændelse, men skal anvendes i kombination med andet passende antibiotikum (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 "Pharmathen" 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:

* Pneumoni erhvervet uden for hospital
* Komplicerede infektioner i hud og hudens struktur

Moxifloxacin "Pharmathen" 400 mg filmovertrukne tabletter må ikke anvendes som indledende behandling til nogen form for infektioner i hud og hudstruktur eller ved alvorlig pneumoni erhvervet uden for hospital.

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering (voksne)

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

*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 for flere oplysninger).

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

*Særlige 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). Virkning 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 væske og kan indtages uafhængigt af måltider.

Behandlingsvarighed

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

* Akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder bronkitis: 5-10 dage
* Pneumoni erhvervet uden for hospital: 10 dage
* Akut bakteriel sinuitis: 7 dage
* Mild til moderat underlivsbetændelse: 14 dage

I kliniske studier har man undersøgt behandling med Moxifloxacin "Pharmathen" 400 mg 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 (pneumoni erhvervet uden for hospital) eller 6 dage (komplicerede infektioner i hud- og hudstruktur). Den anbefalede samlede varighed af intravenøs og oral behandling er 7-14 dage for pneumoni erhvervet uden for hospital og 7-21 dage for komplicerede infektioner i hud- og hudstruktur.

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 punkt 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, er der observeret ændringer i hjertets elektrofysiologi i form af QT-forlængelse efter eksponering af moxifloxacin. Af hensyn til sikkerheden ved anvendelsen af lægemidlet er moxifloxacin derfor kontraindiceret til patienter med:

* medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
* elektrolytforstyrrelser, især 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 transaminase 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, især ved mindre alvorlige infektioner, bør vejes op imod oplysningerne i afsnittet om advarsler og forsigtighedsregler.

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.

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

Moxifloxacin har vist sig at kunne forlænge QTc-intervallet på elektrokardiogrammer hos nogle patienter. Ved analyse af EKG’er fra det kliniske forsøgsprogram, 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 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 til 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, både med og uden ekg-fund, der kan relateres til hjertearytmier under behandlingen.

Aortaaneurisme og -dissektion samt hjerteklapinsufficiens

I epidemiologiske undersøgelser er der indberettet en øget risiko for aortaaneurisme og aortadissektion, 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 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

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner og allergiske reaktioner efter første administration af fluoroquinoloner, heriblandt moxifloxacin. Anafylaktiske reaktioner kan udvikle sig til livstruende shock selv efter første administration. I tilfælde af kliniske manifestationer på svære overfølsomhedsreaktioner skal moxifloxacin seponeres, og passende behandling iværksættes (f.eks. behandling af shock).

Alvorlig leversygdom

Der er indberettet tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til leversvigt (herunder dødsfald), ved brug af moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienten skal rådes til at kontakte sin læge inden behandlingen fortsættes, hvis der begynder at udvikles tegn og symptomer på fulminant hepatitis, som f.eks. hurtigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati.

Der skal udføres leverfunktionstests/-prøver ved tegn på nedsat leverfunktion.

Svære kutane bivirkninger

Der er indberettet 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 på noget tidspunkt hos denne patient.

Patienter, der er disponeret for krampeanfald

Quinoloner er kendt for at kunne udløse krampeanfald. Præparatet bør anvendes med forsigtighed til patienter med CNS-lidelser, eller ved andre risikofaktorer, som disponerer for 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 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

Der er indberettet antibiotikarelateret diarré (AAD) og antibiotikarelateret kolitis (AAC), herunder pseudomembranøs kolitis og *Clostridium difficile*-associeret diarré, i forbindelse med brugen af bredspektrede antibiotika, inklusive moxifloxacin. De kan variere i alvorlighed fra mild diarré til fatal kolitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diarré under eller efter moxifloxacinbehandlingen. Ved mistænkt eller bekræftet AAD eller AAC, skal igangværende behandling med antibakterielle midler, inklusive moxifloxacin, seponeres og passende terapeutiske tiltag omgående iværksættes. Endvidere skal der iværksættes tilstrækkelig infektionskontrol for at nedsætte risikoen for transmission. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret hos patienter, der udvikler svær diarré.

Patienter med myasthenia gravis

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed til 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 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 i samtidig behandling 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

Hvis synet bliver nedsat, eller der opleves anden påvirkning af øjet, skal en øjenlæge konsulteres omgående (se pkt. 4.7 og 4.8).

Dysglykæmi

Som det er tilfældet med alle fluoroquinoloner, er der indberettet forstyrrelser i blodglucose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi (se pkt. 4.8), med moxifloxacin. 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. Undersøgelser har dog vist, at moxifloxacin har lav risiko for at inducere fotosensitivitet. Ikke desto mindre bør patienter oplyses om at undgå UV-bestråling eller omfattende og/eller stærkt sollys under behandling med moxifloxacin (se pkt. 4.8).

Patienter med glucose-6-fosfat-dehydrogenasemangel

Patienter med familiær disposition eller kendt 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 "Pharmathen" 400 mg filmovertrukne tabletter bør ikke anvendes 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 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 særlig cSSSI

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

Påvirkning af biologiske tests

Moxifloxacin-behandling kan påvirke dyrkningsprøver med *Mycobacterium* spp. ved suppression af mykobakteriel vækst, hvilket kan give falsk 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).

Moxifloxacin Pharmathen 400 mg filmovertrukne tabletter indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) 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 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 lægemidler (cisaprid, vincamin IV, bepridil, diphemanil)

 Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed til patienter, som 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 med bivalente eller trivalente kationer (f.eks. antacida med magnesium eller aluminium, didanosin tabletter, sukralfat og midler med jern eller zink).

 Samtidig administration af aktivt kul med en oral dosis på 400 mg moxifloxacin medførte en udtalt hindring af lægemiddelabsorption og en nedsat systemisk biotilgængelighed af lægemidlet med mere end 80 %. Samtidig brug af disse to lægemidler anbefales derfor 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. Det er ikke nødvendigt med forholdsregler ved administration med digoxin.

 I undersøgelser udført på frivillige diabetikere resulterede samtidig administration af oral moxifloxacin og glibenclamid i et fald på ca. 21 % i glibenclamids maksimale plasmakoncentration. Kombinationen af glibenclamid og moxifloxacin kan teoretisk set resultere i 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.

 *INR-forandringer*

 Der er indberettet et stort antal tilfælde af øget peroral antikoagulant aktivitet hos patienter i behandling med antibakterielle midler, 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 foranstaltning ville være at monitorere INR mere hyppigt. Om nødvendigt bør den perorale dosis af antikoagulantia justeres på passende vis.

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

*In vitro-*undersøgelser med humane cytokrom P450-enzymer har underbygget disse oplysninger. Disse resultater taget i betragtning synes 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. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. 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

Dyreforsøg tyder ikke på 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 eller betjene maskiner. Fluroquinoloner, herunder moxifloxacin, kan dog resultere i en forringelse af patientens evne til 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 på moxifloxacin før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Bivirkninger baseret på alle kliniske studier og udledt af indberetninger efter markedsføring med moxifloxacin 400 mg (oral og sekventiel 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 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 bakterier eller svamp f.eks. oral eller vaginal candida |  |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Anæmi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, trombocytæmi, eosinofili, forlænget protrombintid/øget INR |  | Forhøjet prothrombin­niveau,INR-sænkning, agranulocytose, pancytopeni |  |
| **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 | Hyperglykæmi, hyperuricæmi | Hypoglykæmi, hypoglykæmisk koma |  |
| **Psykiske forstyrrelser\*** |  | Angstanfald, psykomotorisk hyperaktivitet/agitation | Affektlabilitet, depression (i meget sjældne tilfælde potentielt kulminerende i selvskadende adfærd som f.eks. selvmordstanker eller selvmordsforsøg, se pkt. 4.4), hallucinationer, delirium | Personligheds-forandringer, psykotiske reaktioner (potentielt kulminerende i selvskadende adfærd som f.eks. selvmordstanker eller selvmordsforsøg, se pkt. 4.4) |  |
| **Nervesystemet\*** | Hovedpine, svimmelhed | Par- og dys-æstesi, smagsforstyrrelser (inkl. ageusi i meget sjældne tilfælde), forvirret og desorienteret, 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-transillumination (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 kort-varende 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, forstoppelse, 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** | Øgning af transaminaser | 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, udslæt, 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\***  |  | Arthralgi, 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) |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet\*** |  | Utilpashed (overvejende asteni eller træthed), smertefulde tilstande (inkl. smerter i ryg, bryst, bækken og ekstremiteter), sved | 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 er indberettet 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 og 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 accidentel overdosering. I tilfælde af overdosering bør der implementeres symptomatisk behandling. Der bør overvåges ved hjælp af EKG pga. risiko for forlængelse af QT-intervallet. Samtidig administration 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 har i*n vitro-*aktivitet over for et bredt spektrum af grampositive og gramnegative patogener.

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-delen synes at bidrage til en øget aktivitet og en lavere selektion af resistente mutanter af grampositive bakterier sammenlignet med C8-H-delen. Tilstedeværelsen af den store 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, 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 ved *Pseudomonas aeruginosa*) og effluksmekanismer kan også påvirke følsomheden over for moxifloxacin.

*In vitro-*resistens over for moxifloxacin udvikles langsomt via trinvise processer, der medieres af mutationer i virkningsstedet hos både type II topoisomeraser, DNA-gyrase og topoisomerase IV. Moxifloxacin er et dårligt substrat for aktiv effluks-mekanismer i grampositive organismer.

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

Breakpoints

EUCAST kliniske MIC- (mindste hæmmende koncentration) og diskdiffusionsbreakpoints 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 breakpoints \*  | ≤ 0,5 mg/l  | > 1 mg/l |
| \*Ikke-artsrelaterede breakpoints 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 et artsspecifikt breakpoint, 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 det er ønskeligt med lokale oplysninger om resistensudvikling, især ved behandling af alvorlige infektioner. Ved lokal forekomst af resistens bør der søges ekspertrådgivning, hvis der sættes spørgsmålstegn ved anvendeligheden af stoffet 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* and *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 stammer 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 oral administration af 400 mg ses en maksimal serumkoncentration på 3,1 mg/l inden for 0,5-4 timer efter administration. Maksimal plasma- og dalkoncentration ved steady-state (400 mg én gang dagligt) var hhv. 3,2 og 0,6 mg/l. Ved steady-state er eksponeringen i dosisintervallet ca. 30 % højere end efter den første dosis.

Fordeling

Moxifloxacin fordeles hurtigt til det ekstravaskulære rum; efter en dosis på 400 mg blev der observeret et AUC på 35 mg\*t/l. Steady-state fordelingsvolumen (Vss) er ca. 2 l/kg. *In vitro-* og *ex vivo-*forsøg har påvist en proteinbinding på ca. 40-42 % uafhængigt af det aktive stofs 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 |
| Væske i blærer | 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 væskefilm | 20,7 mg/l | 5-7 |
| Kæbehule | 7,5 mg/kg | 2,0 |
| Sibenshule | 8,2 mg/kg | 2,1 |
| Nasale polypper | 9,1 mg/kg | 2,6 |
| Interstitielvæsken | 1,02 mg/l | 0,8-1,42,3 |
| Genitaltragt hos kvinder\* | 10,24 mg/kg | 1,724 |
| \* intravenøs administration af en enkelt 400 mg dosis1 10 t efter administration2 ubunden koncentration3 fra 3 t til 36 t efter dosis4 ved afslutning af infusion |

Biotransformation

Moxifloxacin gennemgår fase II-biotransformation og udskilles dels via renale og galde/fækale pathways som uforandret aktivt stof, 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-forsøg og i *in vitro*-forsøg blev der ikke observeret 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 det aktive stof fra nyrerne.

Efter en 400 mg dosis genfandtes samlet ca. 96 %, heraf i urin (ca. 19 % som uforandret aktivt stof, ca. 2,5 % som M1 og ca. 14 % som M2), og i fæces (ca. 25 % som uforandret aktivt stof, 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 nyrefunktion (heriblandt 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 undersøgelser 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 der observeret hepatotoksisitet (forhøjede leverenzymer og vacuolær degeneration) 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, genotoksisk i *in vitro-*undersøgelser med bakterier eller celler fra pattedyr. Da disse virkninger kan forklares ved en interaktion med gyrase i bakterier og ved højere koncentrationer – ved en interaktion med topoisomerase II i pattedyrs celler, antages det, at der foreligger en tærskelkoncentration for genotoksisitet. I *in vivo-*undersøgelser blev der ikke fundet tegn 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 carcinogent i en initation-promotion-undersøgelse med rotter.

Mange quinoloner er foto-reaktive og kan inducere fototoksiske, fotomutagene og fotocarcinogene reaktioner. I modsætning til dette har moxifloxacin vist sig at være fri for fototoksiske og fotogenotoksiske egenskaber i et omfattende program af *in vitro* og *in vivo-*undersøgelser. 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 undersøgelser gennemført med hunde ved brug af 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), der resulterede i plasmakoncentrationer 200 mg/l (mere end 40 gange terapeutisk niveau), blev der observeret reversible non- 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 maximalt anbefalede terapeutiske dosis på 400 mg (i forventning om en kropsvægt på 50 kg) på mg/kg basis, svarende til plasmakoncentrationer 2 til 3 gange højere end opnået med maksimal behandlingsdosis.

Toksisitetsundersøgelser 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), der medførte plamakoncentrationer 20 mg/l, til ændringer i elektroretinogrammet og i isolerede tilfælde atrofi af retina.

Reproduktive undersøgelser udført på rotter, kaniner og aber tyder på, at moxifloxacin passerer placenta. Undersøgelser med rotter (p.o. og i.v.) og aber (p.o.) viste ingen tegn på teratogenicitet eller nedsat fertilitet efter administration af moxifloxacin. Der blev observeret en let øget forekomst af vertebral- og ribbensmisdannelser i kaninfostre, men kun ved en dosis (20 mg/kg i.v.), som var forbundet med svær maternal toksicitet.

Der blev observeret en øget abortincidens hos aber og kaniner ved en plasmakoncentration modsvarende terapeutisk niveau hos mennesker. Hos rotter blev der observeret 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

Natriumstivelseglycolat (type A)

Hydroxypropylcellulose

Talcum

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350/PEG (E1521)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Karton med blister af PA/ALL/PVC-aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser

PA/Al/PVC-aluminiumsfolie: 5, 6, 7, 10, 25, 50, 70, 80 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

Pallini 15351

Attikis

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 50953

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. juni 2024