

2. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Moxiva, filmovertrukne tabletter**

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

27621

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Moxiva

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En filmovertrukket tablet indeholder 400 mg moxifloxacin (base).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Lyserød, aflang, bikonveks filmovertrukket tablet. Længden på den filmovertrukne tablet er ca. 17 mm og bredden er ca. 7,5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Moxiva er indiceret til behandling af følgende bakterielle infektioner hos patienter over 18 år, hvor de bakterielle infektioner er modtagelige over for moxifloxacin (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Moxifloxacin bør kun anvendes, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende antibakterielle midler, der almindeligvis anbefales til den indledende behandling af disse infektioner, eller når disse ikke har fungeret:

* akut bakteriel sinuitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* ikke hospitalserhvervet lungebetændelse, med undtagelse af svære tilfælde
* mild til moderat underlivsbetændelse (f.eks. betændelse i den øvre del af underlivet hos kvinder, herunder salpingitis og endometritis) uden associeret tubo-ovariel absces eller bækkenabsces).

Moxiva anbefales ikke som monoterapeutisk behandling af milde til moderate underlivsbetændelser, men bør gives i kombination med anden relevant antibakteriel behandling (f.eks. cephalosporin) pga. stigende moxifloxacin-resistens over for *Neisseria gonorrhoeae*, medmindre moxifloxacin-resistent *Neisseria gonorrhoeae* kan udelukkes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Moxiva kan også anvendes som afsluttende behandling hos patienter, hvis sygdom er bedret under initial behandling med intravenøs moxifloxacin ved følgende indikationer:

* ikke hospitalserhvervet lungebetændelse
* alvorlige infektioner i hud og hudstruktur.

Moxiva bør ikke anvendes som førstevalgsbehandling til nogen form for infektion i hud eller hudstruktur eller ved alvorlig ikke hospitalserhvervet lungebetændelse.

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering (voksne)

Den anbefalede dosis er en Moxiva 400 mg filmovertrukket tablet en gang dagligt.

*Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion*

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

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

*Specielle patientpopulationer*

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

*Pædiatrisk population*

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

Administration

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

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden med Moxiva bør være:

* akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder bronkitis: 5-10 dage

- ikke hospitalserhvervet lungebetændelse: 10 dage

- akut bakteriel sinuitis: 7 dage

- mild til moderat underlivsbetændelse: 14 dage.

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

*Sekventiel (intravenøs fulgt af oral) behandling*

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

Den anbefalede dosis (400 mg en gang dagligt) og behandlingsvarigheden for den givne indikation bør ikke overskrides.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, andre quinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

- Patienter under 18 år.

- Patienter med tidligere tendo-sygdom/-lidelse relateret til quinolonbehandling.

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

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

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

Grundet begrænsede kliniske data er moxifloxacin også kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) og til patienter med 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 moxifloxacinbehandling, specielt ved mindre alvorlige infektioner, bør vejes op imod informationen i punktet 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-interval og kliniske tilstande potentielt relateret til QTc-forlængelse*

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

Lægemidler, der kan nedsætte kaliumniveauet, bør anvendes med forsigtighed til patienter, der får moxifloxacin.

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 (herunder torsades de pointes) og hjertestop (se også pkt. 4.3). Størrelsen af QT-forlængelsen kan øges med stigende koncentrationer af lægemidlet. Den anbefalede dosis bør derfor ikke overskrides.

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

*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, rheumatoid 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*

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

*Svære leversygdomme*

Tilfælde af fulminant hepatitis, som potentielt kan føre til leverinsufficiens (herunder tilfælde af dødsfald), er blevet indberettet ved brug af moxifloxacin (se pkt. 4.8).

Patienter bør rådgives til at kontakte deres læge inden fortsættelse af behandlingen, hvis der opstår tegn og symptomer på fulminant leversygdom, såsom hastigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati.

Leverfunktionstests/undersøgelser skal udføres i tilfælde, hvor der opstår indikationer på leverdysfunktion.

*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 prædisponeret for krampeanfald*

Quinoloner er kendt for at kunne udløse krampeanfald. Præparatet bør anvendes med forsigtighed til patienter med CNS-forstyrrelser, eller hvis der er fundet andre risikofaktorer, som kan give krampeanfald eller nedsætte krampetærsklen. I tilfælde af krampeanfald skal behandlingen med moxifloxacin afbrydes, og passende tiltag skal iværksættes.

*Perifer neuropati*

Tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, som medfører paræstesier, hypoæstesi, dysæstesier eller svækkelse, er indberettet hos patienter, der får quinoloner og fluoroquinoloner. Patienter i behandling med moxifloxacin bør rådes at kontakte deres læge, før behandlingen fortsættes, hvis de oplever symptomer på neuropati, f.eks. smerter, en brændende eller prikkende fornemmelse, følelsesløshed eller svækkelse for at forebygge udvikling af en potentiel irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

*Psykiske reaktioner*

Der er set tilfælde af psykiske reaktioner selv efter første administration af quinoloner, herunder moxifloxacin. I meget sjældne tilfælde har depression eller psykotiske reaktioner udviklet sig til selvmordstanker og selvdestruktiv adfærd, f.eks. selvmordsforsøg (se pkt. 4.8). Hvis patienten får disse reaktioner, skal behandling med moxifloxacin afbrydes, og passende tiltag skal iværksættes. Det anbefales at udvise forsigtighed ved behandling med moxifloxacin til patienter med psykotiske lidelser eller til patienter, der tidligere har haft psykiske lidelser.

*Antibiotikarelateret diaré, herunder kolitis*

Antibiotikarelateret diaré (AAD) og antibiotikarelateret kolitis (AAC), herunder pseudomembranøs kolitis og *Clostridium difficile*-associeret diaré, er blevet indberettet i forbindelse med brugen af bredspektrede antibiotika, herunder moxifloxacin. De rangerer i alvorlighed fra mild diaré til fatal kolitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diaré under eller efter moxifloxacin-behandlingen. Hvis AAD eller AAC mistænkes eller bekræftes, skal igangværende behandling med antibiotika, herunder moxifloxacin, afbrydes og passende terapeutiske tiltag omgående iværksættes. Ydermere bør tilstrækkelige tiltag for at kontrollere infektionen iværksættes for at undgå overførsel. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret hos patienter, som udvikler alvorlig diaré.

*Patienter med myasthenia gravis*

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

*Tendinitis og seneruptur*

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

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

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

*Synsforstyrrelser*

Hvis synet bliver nedsat, eller der opleves anden påvirkning af øjet, skal en øjenspecialist konsulteres med det samme (se pkt. 4.7 og 4.8).

*Dysglykæmi*

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

*Forebyggelse af fotosensitivitetsreaktioner*

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

*Patienter med glucose-6-fosfat-dehydrogenasemangel*

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

*Patienter med underlivsbetændelse*

Behandling med Moxiva filmovertrukne tabletter frarådes til patienter med kompliceret underlivsbetændelse (f.eks. forbundet med tubo-ovarielt eller bækkenabsces), hvor intravenøs behandling er nødvendig.

Underlivsbetændelse kan skyldes fluorquinolon-resistent *Neisseria gonorrhoeae*. Derfor skal empirisk moxifloxacin i sådanne tilfælde administreres sammen med et andet egnet antibiotikum (f.eks. et cefalosporin), medmindre moxifloxacin‑resistent *Neisseria gonorrhoeae* kan udelukkes. Hvis der ikke er opnået klinisk bedring 3 dage efter behandling, skal behandlingen genovervejes.

*Patienter med speciel cSSSI*

Klinisk effekt ved intravenøs moxifloxacin til behandling af alvorlige infektioner efter forbrænding, fasciitis og diabetiske fodinfektioner med osteomyelitis er ikke fastlagt.

*Interferens med biologiske test*

Behandling med moxifloxacin kan påvirke test af *Mycobacterium spp*.-kulturer ved at hæmme mykobakteriel vækst, hvilket kan give falsk-negative resultater.

*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).

Pædiatriske patienter

På grund af bivirkninger på brusk hos unge dyr (se pkt. 5.3) er brugen af moxifloxacin hos børn og unge under 18 år kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Hjælpestoffer

Natrium

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

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

Interaktioner med lægemidler

*Interaktioner med lægemidler med potentiale for at forlænge QT-intervallet:*

En additiv effekt på forlængelsen af QT-intervallet kan ikke udelukkes ved anvendelsen af moxifloxacin og andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet. Dette kan medføre forøget risiko for ventrikulære arytmier, herunder *torsades de pointes*. Derfor er samtidig administration af moxifloxacin og nedenstående lægemidler kontraindikeret (se også pkt. 4.3):

* klasse IA-antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
* klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
* antipsykotika (f.eks. phenthiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
* tricykliske antidepressiva
* visse antimikrobielle lægemidler (saquinavir, sparfloxacin, intravenøs erythromycin, pentamidin, malariamidler især halofantrin)
* visse antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
* andre lægemidler (cisaprid, intravenøs vincamin, bepridil, diphemanil).

Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed til patienter, der tager medicin, som kan reducere kaliumniveauet (f.eks. loop-diuretika diuretika af thiazid-typen, laksativer eller lavement (høje doser), kortikosteorider, amphotericin B) eller lægemidler, som forbindes med klinisk signifikant bradykardi.

*Chelatkompleksdannelse*

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

*Aktivt kul*

Samtidig indgift af aktivt kul med en oral dosis på 400 mg moxifloxacin medfører 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).

*Digoxin*

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

*Glibenclamid*

I studier udført på frivillige diabetikere resulterede samtidig administration af oral moxifloxacin og glibenclamid i et fald på ca. 21 % af den maksimale plasmakoncentration af glibenclamid. Kombinationen af glibenclamid og moxifloxacin kan teoretisk resultere i en mild og forbigående hyperglycæmi. Imidlertid resulterede de observerede farmakokinetiske ændringer for glibenclamid 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*

Et stort antal tilfælde af øget peroral antikoagulant aktivitet er rapporteret blandt 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 antikoagulant justeres passende.

*Cytokrom P450*

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

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

*Interaktioner med fødevarer:*

Moxifloxacin har ingen klinisk relevante interaktioner med fødevarer, herunder mejeriprodukter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden ved moxifloxacin ved human graviditet er ikke blevet evalueret. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. På grund af den eksperimentelle risiko for skader fra fluorquinoloner på vægtbærende brusk hos unge dyr og reversible ledskader beskrevet hos børn, der har fået fluorquinoloner, må moxifloxacin ikke anvendes til gravide kvinder (se pkt. 4.3).

Amning

Der findes ingen data om ammende kvinder. Prækliniske data indikerer, at der udskilles små mængder moxifloxacin i mælken. På grund af manglende humane data og på grund af den eksperimentelle risiko ved fluorquinoloner på vægtbærende brusk hos unge dyr, er amning kontraindiceret under moxifloxacinbehandling (se pkt. 4.3).

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. 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 tab af bevidsthed (synkope, se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at være opmærksomme på deres reaktioner på moxifloxacin før bilkørsel eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

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

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

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne nævnt efter faldende alvorlighed.

Hyppighederne er defineret som:

* almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
* ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
* sjælden (≥ 1/10,000 til < 1/1.000)
* meget sjælden (< 1/10.000)
* ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

| **System-**  **Organklasse**  **(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  Forhøjet INR |  | Forhøjet protrombin-niveau/  INR-sænkning  Agranulocytosis,  Pancytopeni |  |
| **Immunsystemet** |  | Allergisk reaktion (se pkt. 4.4) | Anafylaksi herunder meget sjældent livstruende shock (se pkt. 4.4).  Allergisk ødem/angioødem (herunder 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/uro | Psykisk labilitet  Depression (i meget sjældne tilfælde potentielt kulminerende i selvdestruktiv adfærd, f.eks. selvmordstanker eller selvmordsforsøg, se pkt. 4.4)  Hallucinationer  Delirium | Personligheds-forandringer  Psykotisk reaktion (potentielt kulminerende i selvdestruktiv adfærd, f.eks. selvmordstanker eller selvmordsforsøg, se pkt. 4.4) |  |
| **Nervesystemet\*** | Hovedpine  Svimmelhed | Par-/dysæstesi  Smagsforstyrrelser (herunder ageusi i meget sjældne tilfælde)  Forvirring og desorientering  Søvnforstyrrelser (hovedsageligt insomni)  Tremor  Vertigo  Somnolens | Hypoæstesi  Lugteforstyrrelser (herunder anosmi)  Unormale drømme  Svigtende koordination (herunder gangforstyrrelser, især pga. svimmelhed eller vertigo)  Krampeanfald inkl. grand mal (se pkt. 4.4)  Nedsat koncentrationsevne  Taleforstyrrelser  Amnesi | Hyperæstesi |  |
| **Øjne\*** |  | Visuelle forstyrrelser herunder diplopi og sløret syn (især pga. CNS-reaktioner, se pkt. 4.4) | Fotofobi | Forbigående synstab (især pga. CNS-reaktioner, se pkt. 4.4 og 4.7)  Uveitis og bilateral akut iris-transillumering (se pkt. 4.4) |  |
| **Øre og labyrint\*** |  |  | Tinnitus, nedsat hørelse, herunder døvhed (normalt reversibel) |  |  |
| **Hjerte\*\*** | QT-forlængelse hos patienter med hypokaliæmi (se pkt. 4.3 og 4.4) | Forlængelse af QT-intervallet  Palpitationer  Takykardi  Atrieflimren  Angina pectoris | Ventrikulære takyarytmier  Synkope (f.eks. akut og kortvarende tab af bevidsthed) | Uspecifikke arytmier  Torsades de pointes (se pkt. 4.4)  Hjertestop (se pkt. 4.4) |  |
| **Vaskulære sygdomme\*\*** |  | Vasodilatation | Hypertension  Hypotension | Vaskulitis |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø (herunder astmatiske tilstande) |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme  Opkastning  Gastrointestinale og abdominale smerter  Diaré | Anoreksi  Forstoppelse  Dyspepsi  Flatulens  Gastritis  Øget amylase | Dysfagi  Pseudomembranøs colitis (i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer, se pkt. 4.4) |  |  |
| **Lever og galdeveje** | Øgning af transaminaser | Nedsat leverfunktion (herunder 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 eksantematos 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\*** |  | Arthralgia  Myalgia | 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 (herunder øget BUN og kreatinin)  Nyresvigt (se pkt. 4.4) |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet\*** |  | Utilpashed (især asteni og træthed)  Smertefulde tilstande (herunder smerter i ryg, bryst, bækken og ekstremiteter)  Sved | Ødem |  |  |

\*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 de følgende bivirkninger efter behandling med andre fluorquinoloner, som måske også vil kunne forekomme under behandling med moxifloxacin: øget intrakranielt tryk (inklusiv pseudotumor cerebri) hypernatriæmi, hypercalciæmi, hæmolytisk anæmi.

**Indberetning af formodede bivirkninger**

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen anbefalinger omkring specifikke modforanstaltninger ved fejlagtig overdosis. I tilfælde af overdosering skal symptomatisk behandling iværksættes. Der bør foretages EKG-monitorering, da der er mulighed for forlænget QT-interval. Samtidig indgift af aktivt kul ved en dosis på 400 mg moxifloxacin vil reducere den systemiske tilgængelighed af stoffet med mere end 80 %. Anvendelsen af aktivt kul tidligt i absorptionsforløbet kan være nyttigt for at undgå stor stigning i den systemiske tilgængelighed af moxifloxacin ved oral overdosering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Quinolon antibiotika, fluoroquinoloner, ATC-kode: J01MA14.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske undersøgelser har vist, at moxifloxacin har en koncentrationsafhængig drabshastighed. De minimale baktericide koncentrationer (MBC) blev fundet til at være i området af 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, interferer ikke med den antibakterielle aktivitet af moxifloxacin. Andre resistensmekanismer, såsom permeationsbarrierer (almindelig hos *Pseudomonas aeruginosa*) og effluksmekanismer, kan også påvirke følsomheden over for moxifloxacin.

*In vitro*-resistens mod moxifloxacin udvikles langsomt via trinvise processer medieret af target-site-mutationer i begge type II-topoisomeraser, dna-gyrase og topoisomerase IV. Moxifloxacin er et dårligt substrat for aktiv effluks-mekanismer i grampositive organismer.

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

*In vitro*-følsomhedsdata

EUCAST kliniske MIC breakpoints for moxifloxacin (01.01.2020):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **Følsomhed** | **Resistens** |
| *S.aureus* | ≤ 0,25 mg/l  ≥ 25 mm | > 0,25 mg/l  < 25 mm |
| Koagulase-negativ *Stafylococcus* | ≤ 0,25 mg/l  ≥ 28 mm | > 0,25 mg/l  < 28 mm |
| *S. pneumonia* | ≤0,5 mg/l ≥22 mm | >0,5 mg/l <22 mm |
| *Streptococcus gruppe* A,B,C,G | ≤ 0,5 mg/l  ≥ 19 mm | > 0,5 mg/l  < 19 mm |
| *H. influenzae* | ≤ 0,125 mg/l  ≥ 28 mm | > 0,125 mg/l  < 28 mm |
| *M. catarrhalis* | http://renderer.medicines.org.uk/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif0,25 mg/l  ≥ 26 mm | > 0,25 mg/l  < 26 mm |
| *Enterobacteriaceae* | ≤ 0,25 mg/l  ≥ 22 mm | > 0,25 mg/l  < 22 mm |
| Ikke-artsrelateret brydningspunkt \* | ≤ 0,25 mg/l | > 0,25 mg/l |
| \*Disse breakpoints anvendes kun, når der ikke er nogle arts-relateret breakpoints eller andre anbefalinger (en skråstreg eller note) i det arts-relaterede skema. | | |

Mikrobiologisk følsomhed

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

|  |
| --- |
| **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*\*  *Klebsiella pneumoniae*\*#  *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\* |
| Anaerobe mikroorganismer  *Fusobacterium* spp.  *Prevotella* spp. |
| “Andre” mikroorganismer  *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\*  *Chlamydia trachomatis*\*  *Coxiella burnettii*  *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*\* |
| **Organismer med nedarvet resistens** |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer  *Pseudomonas aeruginosa* |
| \*Aktivitet er tilfredsstillende demonstreret i følsomme stammer i kliniske studier med 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 lineær i intervallet 50‑800 mg givet som enkelt dosis og op til 600 mg ved en daglig dosering i 10 dage. Efter indgift af 400 mg oralt ses en maksimal serumkoncentration på 3,1 mg/l inden for 0,5‑4 timer efter administration. Højeste og laveste plasmakoncentrationer ved steady state (400 mg en gang dagligt) var henholdsvis 3,2 og 0,6 mg/l. Ved steady state er eksponeringen i dosisintervallet ca. 30 % højere end efter den første dosis.

Distribution

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Væv** | **Koncentration** | **Sted: plasmaratio** |
| Plasma | 3,1 mg/l | - |
| Spyt | 3,6 mg/l | 0,75-1,3 |
| Blistervæske | 1,61 mg/l | 1,71 |
| Bronkialslimhinde | 5,4 mg/kg | 1,7-2,1 |
| Alveolare makrofager | 56,7 mg/kg | 18,6-70,0 |
| Epitelial overfladevæske | 20,7 mg/l | 5-7 |
| Maxillar sinus | 7,5 mg/kg | 2,0 |
| Ethmoidal sinus | 8,2 mg/kg | 2,1 |
| Nasalpolypper | 9,1 mg/kg | 2,6 |
| Interstitial væske | 1,02 mg/l | 0,8-1,42, 3 |
| Den øvre del af underlivet\* | 10,24 mg/kg | 1,724 |

\* intravenøs administration 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 infusionens afslutning.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

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

Ældre patienter og patienter med en lav kropsvægt

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

Nedsat nyrefunktion

Moxifloxacins farmakokinetik er ikke signifikant forskellig hos patienter med nedsat nyrefunktion (herunder kreatininclearance > 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 kreatinclearance på < 30 ml/min/1,73 m2).

Nedsat leverfunktion

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Moxifloxacin var, som andre quinoloner, genotoksiske i *in vitro*-test med bakterier eller pattedyrceller. Da disse effekter 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 tærskel koncentration for genotoksisitet. I *in vivo*-tests blev ingen tegn fundet på genotoksisitet på trods af anvendelse af høje doser af moxifloxacin. Der foreligger således en tilstrækkelig sikkerhedsmargin for den terapeutiske dosis til mennesker. Moxifloxacin var ikke carcinogent i et initation-promotionsstudier med rotter.

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

Ved høje koncentrationer er moxifloxacin en hæmmer af den hurtige del af den forsinkede, korrigerede kaliumstrøm i hjertet og kan derved forårsage forlængelse fra QT-intervallet. Toksikologiske studier gennemført med hunde 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 i unge hunde var fire gange den maximalt anbefalede terapeutiske dosis på 400 mg (ved en 50 kg kropsvægt) på en mg/kg basis, svarende til plasmakoncentrationer 2 til 3 gange højere end opnået med maksimal terapeutisk dosis.

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Macrogol 400

Jernoxid (rød) (E172)

Titanidioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

De filmovertrukne tabletter fås i pakninger a 5, 7, 10, 14, 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), 80 (16x5), 100 (10x10), 100 filmovertrukne tabletter.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

48043

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. december 2024