

4. januar 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rivoxin, filmovertrukne tabletter**

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

30448

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivoxin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder moxifloxacinhydrochlorid svarende til 400 mg moxifloxacin.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,16 mg sunset yellow FCF (E110) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Svagt orange-farvede, kapselformede, bikonvekse 18,0 × 8,0 mm filmovertrukne tabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rivoxin anvendes til behandling af følgende bakterielle infektioner, der skyldes moxifloxacin-følsomme bakterier, hos patienter på 18 år og derover (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Moxifloxacin bør kun anvendes, hvis behandling med de former for antibiotika, der normalt anbefales som førstevalg ved denne infektion, ikke kan bruges eller hvis de ikke har virket:

* Akut bakteriel sinuitis (tilstrækkeligt diagnosticeret).
* Akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret).
* Ikke hospitalserhvervet lungebetændelse, 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.

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

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

- Ikke hospitalserhvervet lungebetændelse

- Komplicerede infektioner i hud og hudstruktur

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

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering (voksne)

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

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).

Andre særlige populationer

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

Pædiatrisk population

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

Administration

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

Behandlingsvarighed

Følgende behandlingsvarighed anbefales for Rivoxin:

* Akut forværring af kronisk 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 efterfulgt af oral) behandling*

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

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 er anført i pkt. 6.1.
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6).
* Patienter under 18 år.
* Patienter med tidligere tendo-sygdom/-lidelse relateret til quinolon-behandling.

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

* medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
* elektrolytforstyrrelser, specielt ukorrigeret hypokaliæmi
* klinisk relevant bradykardi
* klinisk relevant hjertesvigt med nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion
* tidligere anamnese med symptomatiske arytmier

Moxifloxacin bør ikke anvendes sammen med andre lægemidler der forlænger QT-intervallet (se også pkt. 4.5).

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

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.

Der er i epidemiologiske studier rapporteret en øget risiko for aortaaneurisme og -dissektion efter indtagelse af fluorquinoloner, især hos den ældre population.

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 og hos patienter med tidligere diagnosticeret aortaaneurisme og/eller aortadissektion eller ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer eller tilstande, der prædisponerer for aortaaneurisme og -dissektion (f.eks. Marfans syndrom, vaskulær Ehlers-Danlos syndrom, Takayasus arteritis, kæmpecelle arteritis, Behcets sygdom, hypertension eller kendt aterosklerose).

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

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

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

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

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med igangværende proarytmiske tilstande (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, hvis der opstår tegn på hjertearytmier under behandlingen og et EKG bør udføres.

Overfølsomhed/allergiske reaktioner

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

Alvorlig leversygdom

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). Patienten skal rådes til at kontakte sin læge inden behandlingen fortsættes, hvis tegn og symptomer på fulminant hepatitis udvikler sig, såsom hurtigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, tendens til blødning eller leverencefalopati.

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

Svære kutane bivirkninger

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

Patienter, der er disponeret for krampeanfald

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

Perifer neuropati

Der er set tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, der medfører paræstesier, hypoæstesier, dysæstesier eller svaghed hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner, herunder moxifloxacin. Patienter, der bliver behandlet med moxifloxacin, skal instrueres i at kontakte deres læge, før de fortsætter behandlingen, hvis de får symptomer på neuropati, som f.eks. smerte, en brændende eller prikkende fornemmelse eller følelsesløshed for at forebygge udvikling af en potentielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

Psykiske reaktioner

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

Antibiotikarelateret diarré, herunder colitis

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

Patienter med myasthenia gravis

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

Tendinitis og seneruptur

Tendinitis og seneruptur (især, men ikke begrænset til achillessenen), nogle gange bilateral, 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 samtidig behandles med kortikosteroider. Derfor bør samtidig brug af kortikosteroider undgås.

Ved de første tegn på tendinitis (f.eks smertefuld hævelse, inflammation), skal behandlingen med moxifloxacin saponeres, 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 det er tilfældet ved alle fluoroquinoloner, er der set forstyrrelser i blodglucose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi i forbindelse med moxifloxacin. 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. Det anbefales at monitorere diabetespatienters blodglucose omhyggeligt (se pkt. 4.8).

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.

Patienter med glucose-6-fosfat-dehydrogenasemangel

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

Patienter med kompliceret underlivsbetændelse

Rivoxin 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 speciel cSSSI

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

Påvirkning af biologiske tests

Behandling med moxifloxacin kan påvirke resultatet af en *Mycobacterium* spp.-kulturtest ved at undertrykke den mycobakterielle vækst, og dermed give falsk negative resultater i 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, bør 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).

Hjælpestoffer

Rivoxin indeholder farvestoffet E110, som kan give allergiske reaktioner.

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

Interaktioner med lægemidler med mulig forlængelse af QT-intervallet

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

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

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

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

I studier udført 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-glucose, insulin). Der er således ikke observeret nogen klinisk betydende interaktion mellem moxifloxacin og glibenclamid.

*INR forandringer*

Et stort antal tilfælde af øget oral antikoagulant aktivitet er rapporteret blandt patienter i behandling med antibakterielle lægemidler, især fluoroquinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol og visse cephalosporiner. Forholdene ved infektionen og inflammationen, alder og patientens almene tilstand synes at være risikofaktorer. Under disse omstændigheder kan det være svært at bedømme, om INR-forstyrrelserne (international normaliseret ratio) skyldes infektionen eller behandlingen. En foranstaltning ville være at monitorere INR mere hyppigt. Om nødvendigt bør den orale dosis af antikoagulant justeres passende.

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

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

Interaktioner med fødevarer:

Moxifloxacin har ingen klinisk relevante interaktioner med fødevarer inklusive mejeriprodukter.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden ved moxifloxacin ved human graviditet er ikke blevet evalueret. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. På grund af den eksperimentelle risiko, at fluoroquinoloner kan beskadige den vægtbærende brusk hos ikke-fuldtudvoksede 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 ikke-fuldtudvoksede dyr, er amning kontraindiceret under moxifloxacin-behandling (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der blev ikke observeret effekt på fertiliteten i dyreforsøg ved doser, der svarer til de anbefalede kliniske doser (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Fluoroquinoloner, inklusive moxifloxacin kan dog resultere i en forringelse af patientens evne til at køre eller betjene maskiner pga. CNS-reaktioner (f.eks. svimmelhed; akut, forbigående synstab, se pkt. 4.8) eller akut og kortvarende tab af bevidsthed (synkope, se pkt. 4.8). Patienter bør rådes til at være opmærksomme på hvordan de reagerer på moxifloxacin før bilkørsel eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger observeret i kliniske studier og indberettet efter markedsføring med moxifloxacin 400 mg (oral og løbende behandling) sorteret efter hyppighed er listet nedenfor:

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

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvenser er angivet som følger:

* almindelig (≥ 1/100 til <1/10)
* ikke almindelig (≥1/1.000 til < 1/100)
* sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
* meget sjælden (< 1/10.000)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **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(er)  Neutropeni  Trombocytopeni  Trombocytæmi  Eosinofili  Forlænget protrombintid/ forøget INR |  | Forhøjet protrombin­niveau/INR sænkning  Agranulocytose  Pancytopeni |  |
| **Immun­systemet** |  | Allergisk reaktion (se pkt. 4.4) | Anafylaksi inkl. meget sjælden livstruende chok (se pkt. 4.4)  Allergisk ødem/angio­ødem (inkl. larynxødem; kan være livstruende, se pkt. 4.4) |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Hyperlipidæmi | Hyperglykæmi  Hyperuricæmi | Hypoglykæmisk koma |  |
| **Psykiske forstyrrelser\*** |  | Angstanfald  Psykomotorisk hyperaktivitet/ agitation | Psykisk labilitet  Depression (i meget sjældne tilfælde potentielt kulminerende i selvskadende adfærd som f.eks. selvmordstanker eller selvmords­forsøg, se pkt. 4.4)  Hallucination­er  Delirium | Personligheds­forandringer  Psykotiske reaktioner (potentielt kulminerende i selvskadende adfærd, som f.eks. selvmordsfore­stillinger/tanker, eller selvmordsforsøg se pkt. 4.4) |  |
| **Nerve­systemet\*** | Hovedpine  Svimmelhed | Par- og dysæstesi  Smagsforstyr­relser (inkl. ageusi i sjældne tilfælde)  Konfusion og desorientering  Søvnforstyrrel­ser (hovedsageligt insomni)  Tremor  Vertigo  Somnolens | Hypoæstesi  Lugteforstyr­relser (inkl. anosmi)  Unormale drømme  Svigtende koordination (inkl. Gangforstyr­relser, især pga. svimmelhed eller vertigo)  Krampeanfald inkl. grand mal (se pkt. 4.4)  Nedsat koncentrations­evne  Taleforstyr­relser  Amnesi  Perifer neuropati og polyneuropati | Hyperæstesi |  |
| **Øjne\*** |  | Visuelle forstyrrelser inkl. diplopi og sløret syn (især pga. CNS-reaktioner, se pkt. 4.4) |  | Forbigående synstab (især under CNS-reaktioner, se pkt. 4.4 og 4.7) |  |
| **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 kortvarende tab af bevidsthed) | Uspecifikke arytmier  Torsade de pointes (se pkt. 4.4)  Hjertestop (se  pkt. 4.4) |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Vasodilation | Hypertension  Hypotension | Vaskulitis |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø (inkl. astmatiske tilstande) |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme  Opkastning  Gastointestin­ale smerter og abdominal­smerter  Diarré | Nedsat appetit og fødeindtag  Forstoppelse  Dyspepsi  Flatulens  Gastritis  Øget amylase | Dysfagi  Stomatitis  Antibiotikarelateret colitis (inkl. Pseudomem­branøs colitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer, se pkt. 4.4) |  |  |
| **Lever og galdeveje** | Stigning i aminotrans­feraser | Nedsat leverfunktion (inkl. øgning af LDH)  Øget bilirubin  Øget gammaglutamyltransferase  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-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (potentielt livstruende, se pkt. 4.4) | Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv\*** |  | Artralgi  Myalgi | Tendinitis (se pkt. 4.4)  Muskel­kramper  Muskeltræk­ninger  Muskelsvag­hed | Seneruptur (se pkt. 4.4)  Arthritis  Muskelstivhed  Forværring af symptomer på myasthenia gravis (se pkt. 4.4) | Rhabdomyolyse |
| **Nyrer og urinveje** |  | Dehydrering | Nedsat nyrefunktion (inkl. øget BUN og kreatinin)  Nyresvigt (se pkt. 4.4) |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet\*** |  | Utilpashed (overvejende asteni eller træthed)  Smertefulde tilstande (inkl. smerter i ryg, bryst, bækken og ekstremiteter)  Svedtendens | Ødem |  |  |
| Det endokrine system |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæs­sig produktion af antidiuretisk hormon  (SIADH) |  |

\*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 har været meget sjældne tilfælde af følgende bivirkninger efter behandling med andre fluoroquinoloner, som måske også vil kunne forekomme under behandling med moxifloxacin: Hypernatriæmi, hypercalciæmi, hæmolytisk anæmi, fotosensitive reaktioner (se pkt. 4.4).

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

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC kode: J 01 MA 14. Quinolon antibiotika, fluoroquinoloner.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

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

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

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

Effekt på tarmfloraen hos mennesker

Følgende forandringer blev observeret i tarmfloraen hos frivillige forsøgspersoner efter oral administration af moxifloxacin: *Escherichia coli, Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., og *Klebsiella* spp. blev reduceret, ligesom de anaerobe *Bacteroides vulgatus, 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, aminoglycosider, makrolider og tetracycliner, 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 både type II topoisomeraser, DNA gyrase og topoisomerase IV. Moxifloxacin er et dårligt substrat for aktiv effluks-mekanismer i Grampositive organismer.

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

Brydningspunkter

EUCAST klinisk MIC og disk diffusion brydningspunkter 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-artsrelateret brydningspunkt\* | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| \*Ikke-artsrelaterede brydningspunkter er blevet bestemt hovedsageligt på baggrund af farmakokinetiske/farmakodynamiske data, og er uafhængige af MIC-fordelingen for specifikke arter. De skal kun anvendes for arter, som ikke har fået et artsspecifikt brydningspunkt, og skal ikke anvendes for arter, hvor fortolkningskriterier endnu ikke er bestemt. | | |

Mikrobiologisk følsomhed

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

|  |
| --- |
| **Almindelige følsomme arter** |
| Aerobe grampositive mikroorganismer  *Gardnerella vaginalis*  *Staphylococcus aureus*\* (methicillin-følsom)  *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B)  *Streptococcus milleri* gruppe\* *(S. Anginosus*, *S. Constellatus* og *S. Intermedius*)  *Streptococcus pneumoniae\**  *Streptococcus pyogenes*\* (Gruppe A)  *Streptococcus viridans-*gruppe *(S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus)* |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer  *Acinetobacter baumanii*  *Haemophilus influenzae\**  *Haemophilus parainfluenzae*\*  *Legionella pneumophila*  *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\* |
| Anaerobe mikroorganismer  *Fusobacterium* spp.  *Prevotella* spp. |
| “Andre” mikroorganismer  *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\*  *Chlamydia trachomatis\**  *Coxiella burnetii*  *Mycoplasma genitalium*  *Mycoplasma hominis*  *Mycoplasma pneumoniae\** |
| **Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
| Aerobe grampositive mikroorganismer  *Enterococcus faecalis\**  *Enterococcus faecium\**  *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistent)+ |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer  *Enterobacter cloacae*\*  *Escherichia coli*\*  *Klebsiella pneumoniae\*#*  *Klebsiella oxytoca*  *Neisseria gonorrhoeae\**+  *Proteus mirabilis\** |
| *Anaerobe mikroorganismer*  *Bacterioides fragilis\**  *Peptostreptococcus* spp.\* |
| **Organismer med nedarvet resistens** |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer  *Pseudomonas aeruginosa* |
| \*Aktivitet er tilfredsstillende demonstreret modtagelige i bakteriestammer i kliniske studier ved de godkendte kliniske indikationer.  #ESBL-producerende stammer er normalt resistente over for fluoroquinoloner.  +Resistenshyppighed > 50% i et eller flere lande. |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og biotilgængelighed

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

Farmakokinetikken er linær i intervallet 50–800 mg givet som enkeltdosis og op til 600 mg ved en daglig dosering i 10 dage. Efter indgift af 400 mg oral dosis 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 × h/l observeret. Steady-state distributionsvolumenet (Vss) er ca. 2 l/kg. *In vitro-* og *ex vivo-*studier har påvist en proteinbinding på ca. 40–42% uafhængigt af koncentrationen af lægemidlet. Moxifloxacin er hovedsageligt bundet til serumalbumin. Følgende maksimale koncentrationer (geometrisk middelværdi) af moxifloxacin blev fundet efter en enkelt oral dosis på 400 mg 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 |
| Alveolare makrofager | 56,7 mg/kg | 18,6-70,0 |
| Epitelial overfladevæske | 20,7 mg/l | 5-7 |
| Maxillar sinus | 7,5 mg/kg | 2,0 |
| Ethmoidal sinus | 8,2 mg/kg | 2,1 |
| Nasalpolypper | 9,1 mg/kg | 2,6 |
| Interstitialvæske | 1,02 mg/l | 0,8-1,42,3 |
| Kvindelige genitialier\* | 10,24 mg/kg | 1,724 |
| \* intravenøs indgift af en enkelt dosis på 400 mg  1 10 timer efter administration  2 ubundet koncentration  3 fra 3 timer op til 36 timer efter dosis  4 ved slutningen af infusionen | | |

Biotransformation

Moxifloxacin gennemgår fase II-biotransformation og udskilles via renale og galde/fækale udskillelsesveje som uforandret lægemiddel, samt 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-studier og i *in vitro-*studier observeredes ingen metaboliske farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler, som gennemgår fase I biotransformation med cytokrom P450 enzymer. Der er ingen tegn på oxidativ metabolisme.

Elimination

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

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

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

*Ældre og patienter med lav kropsvægt*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

Ved høje koncentrationer er moxifloxacin en hæmmer af den hurtige del af den forsinkede, korrigerede kaliumstrøm i hjertet og kan derved forårsage forlængelse af QT-intervallet. Toksikologiske studier gennemført med hunde og orale doser GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)90 mg/kg med resulterende plasmakoncentrationer GREATER-THAN OR EQUAL TO (8805)16 mg/l medførte 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 ikke-fuldtudvoksede dyr. Den laveste orale dosis af moxifloxacin, som forårsagede ledtoksicitet i unge hunde var fire gange den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis på 400 mg (ved en 50 kg kropsvægt) på en mg/kg basis, svarende til plasma koncentrationer 2 til 3 gange højere end opnået med maksimal terapeutisk dosis.

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

Reproduktive studier udført på rotter, kaniner og aber tyder på, at moxifloxacin passerer placenta. Studier udført på rotter (p.o. og i.v.) og aber (p.o.) viste ingen tegn på teratogenicitet eller nedsat fertilitet efter indgift af moxifloxacin. En let øget forekomst af vertebral- og ribbensmisdannelser sås i kaninfostre, men kun ved en dosis (20 mg/kg i.v.), som var forbundet med svær maternal toksicitet. En øget abortincidens sås hos aber og kaniner ved en plasmakoncentration tilsvarende terapeutisk niveau hos mennesker. Hos rotter observeredes nedsat fødselsvægt, et øget 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.

Efter oral administration af doser på 500 mg/kg moxifloxacin til hanrotter, blev få reaktioner observeret på spermiemorfologi (hoved-hale adskillelse); disse reaktioner blev ikke vist ved lavere doser på 100 mg/kg og 20 mg/kg. Dette fund er sandsynligvis ikke klinisk signifikant, siden den anbefalede humane dosis er meget lavere end den dosis givet til rotter, som påvirkede spermiemorfologien.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Povidon

Magnesiumsterat

Filmovertræk

Macrogol

Rød jernoxid (E172)

Sunset yellow FCF (E110)

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Æsker indeholder alu/PVC-PVDC blister.

Filmovertrukne tabletter fås i pakninger af 5, 7 og 10 tabletter.

Hospitalspakninger indeholder 25 (5 × 5), 50 (5 × 10), 70 (7 × 10), 80 (8 × 10) eller 100 (10 × 10) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Rivopharm Ltd.

17, Corrig Road

Sandyford

Dublin 18

Irland

**Repræsentant**

SanoSwiss UAB

Lvovo 25-701

LT-09320 Vilnius

Litauen

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

58356

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. marts 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. januar 2021