

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivomoxi 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller moxifloxacinhydroklorid motsvarande 400 mg moxifloxacin.

Hjälpämne med känd effekt: varje filmdragerad tablett innehåller 0,16 mg para-orange (E110) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ljusorange, kapselformade, bikonvexa 18,0 x 8,0 mm filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rivomoxi är indicerad för behandling av följande bakteriella infektioner hos patienter från 18 år och uppåt orsakade av bakterier känsliga för moxifloxacin (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Rivomoxi ska endast användas när det anses olämpligt att använda andra antibiotika som vanligen rekommenderas för initial behandling av dessa infektioner:

- akut bakteriell sinuit (korrekt diagnosticerad).
- akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive bronkit (korrekt diagnosticerad).
- samhällsförvärd pneumoni, med undantag för svåra fall
- mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet (dvs. infektioner i de övre kvinnliga genitalierna, inklusive salpingit och endometrit), utan relaterad abscess i äggstockar eller bäcken.

Rivomoxi rekommenderas inte som monoterapi vid mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet om inte moxifloxacinresistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas, utan ska ges i kombination med annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin) p.g.a. ökande av moxifloxacinresistens hos *Neisseria gonorrhoeae* (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Rivomoxi kan även användas för att fullfölja en terapi hos patienter som visat förbättring under initial intravenös behandling med moxifloxacin för följande indikationer:

- samhällsförvärd pneumoni
- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner.

Rivomoxi ska inte användas för initial behandling av någon typ av hud- eller mjukdelsinfektioner eller svår samhällsförvärd pneumoni.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering (vuxna)

Den rekommenderade dosen är en 400 mg filmdragerad tablett en gång dagligen.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med mildt till svårt nedsatt njurfunktion eller till patienter med kronisk dialys, dvs. hemodialys och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (se avsnitt 5.2 för ytterligare information).

Data för behandling av patienter med nedsatt leverfunktion är otillräcklig (se avsnitt 4.3).

Andra särskilda patientgrupper

Ingen dosjustering behövs till äldre eller till patienter med låg kroppsvikt.

Pediatrisk population

Moxifloxacin är kontraindicerat för barn och ungdomar (< 18 år). Effekt och säkerhet av moxifloxacin för barn och ungdomar har inte fastställts (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Den filmdragerade tabletten ska sväljas hel med tillräcklig mängd vätska och kan intas oberoende av måltider.

Behandlingstidens längd

Följande behandlingstider rekommenderas för Rivomoxi:

- akut exacerbation av obstruktiv lungsjukdom inklusive kronisk bronkit 5–10 dagar
- samhällsförvärd pneumoni 10 dagar
- akut bakteriell sinuit 7 dagar
- mild till måttlig inflammation i lilla bäckenet 14 dagar

I kliniska prövningar har man studerat behandling med Rivomoxi i upp till 14 dagar.

Sekventiell (intravenös följt av oral) behandling

I kliniska studier med sekventiell behandling bytte de flesta av patienterna från intravenös till oral behandling inom 4 dagar (samhällsförvärd pneumoni) eller 6 dagar (komplicerade hud- och mjukdelinfektioner). Den rekommenderade totala behandlingstiden vid intravenös och oral behandling är 7–14 dagar för samhällsförvärd pneumoni och 7–21 dagar för komplicerade hud- och mjukdelinfektioner.

Den rekommenderade dosen (400 mg en gång dagligen) samt behandlingstidens längd med hänsyn till respektive indikation ska inte överskridas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot moxifloxacin, andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- Patienter yngre än 18 år
- Patienter med tidigare tendinit och/eller senruptur relaterad till kinolonbehandling.

Både i prekliniska och humana studier har förändringar i hjärtats elektrofysiologi (QT-förlängning) observerats efter exponering för moxifloxacin. Av säkerhetsskäl är moxifloxacin därför kontraindicerat för patienter med:

- kongenital eller dokumenterad förvärd QT-förlängning
- elektrolytstörningar, särskilt icke-korrigerad hypokalemi
- kliniskt relevant bradykardi
- kliniskt relevant hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion för vänster kammare
- tidigare känd symtomatisk arytm.

Moxifloxacin ska inte användas samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (se även avsnitt 4.5).

På grund av begränsade kliniska data är moxifloxacin också kontraindicerat till patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) och till patienter med transaminasstegring till > 5 gånger övre normalvärdet.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av moxifloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon och fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med moxifloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

Nyttan av moxifloxacinbehandling ska vägas mot informationen i detta avsnitt, framför allt vid mindre allvarliga infektioner.

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Moxifloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

Aortaaneurysm och -dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, kärlateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

Vid plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller utveckling av ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

Förlängning av QTc-intervallet och kliniska tillstånd som är eventuellt relaterade till QTc-förlängning
Moxifloxacin har visat sig kunna förlänga QTc-intervallet i elektrokardiogrammet hos vissa patienter. Analys av EKG tagna i det kliniska prövningsprogrammet visade en QTc-förlängning med

moxifloxacin på 6 ± 26 msek, 1,4 % ökning jämfört med utgångsvärdet. Eftersom kvinnor tenderar att ha längre QTc-intervall som utgångsvärde än män, kan de vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Äldre patienter kan också vara mera känsliga för läkemedelsrelaterade effekter på QT-intervallet.

Läkemedel som kan reducera kaliumnivåerna ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med moxifloxacin (se även avsnitt 4.3 och 4.5).

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter (särskilt kvinnor och äldre patienter) med tillstånd som kan predisponera för arytmier, som t.ex. akut myokardiell ischemi eller QT-förlängning, eftersom detta kan leda till en ökad risk för ventrikulär arytm (inklusive Torsades de pointes) och hjärtstillestånd (se även avsnitt 4.3). Graden av QT-förlängning kan öka med stigande koncentration av läkemedlet. Den rekommenderade dosen ska därför inte överskridas. Om tecken på hjärtarytmi uppstår under behandlingen med moxifloxacin, ska behandlingen avbrytas och en EKG-undersökning genomföras.

Överkänslighet / allergiska reaktioner

Överkänslighet och allergiska reaktioner har rapporterats för fluorokinoloner inklusive moxifloxacin efter första administreringstillfället. Anafylaktiska reaktioner kan leda till livshotande tillstånd, redan efter den första administreringen. Vid allvarlig överkänslighetsreaktion ska moxifloxacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling (t.ex. behandling av chock) påbörjas.

Allvarliga leversjukdomar

Fall av fulminant hepatit som kan leda till leversvikt (inklusive dödsfall) har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådas att ta kontakt med sin läkare innan behandlingen fortsätter om det uppkommer tecken eller symtom på fulminant leversjukdom såsom snabbt utvecklad asteni med gulst, mörk urin, blödningsbenägenhet eller hepatisk encefalopati. Leverfunktionstest/undersökningar ska genomföras vid tecken på nedsatt leverfunktion.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN: också känt som Lyells syndrom), Steven Johnsons syndrom (SJS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid moxifloxacinbehandling (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noggrant. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder ska behandling med moxifloxacin avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Steven Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller akut generaliserad exantematös pustulos eller DRESS under användning av moxifloxacin ska behandling med moxifloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

Patienter predisponerade för kramper

Kinoloner är kända för att kunna utlösa kramper. Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter med CNS-störningar eller i närvaro av andra riskfaktorer som kan predisponera för kramper eller medföra sänkt kramptröskel. Vid krampanfall ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtagas.

Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med moxifloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Psykliska reaktioner

Psykliska reaktioner kan förekomma redan efter den första administreringen av kinoloner, inklusive moxifloxacin. I mycket sällsynta fall har depression och psykliska reaktioner lett till självmordstankar och självskadebeteende som t.ex. självmordsförsök (se avsnitt 4.8). Om patienten utvecklar dessa reaktioner, ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och lämpliga åtgärder vidtagas. Försiktighet rekommenderas om moxifloxacin ska användas till psykotiska patienter eller patienter med psyklisk sjukdom i anamnesen.

Antibiotikarelaterad diarré inklusive kolit

Antibiotikarelaterad diarré och antibiotikarelaterad kolit, inklusive pseudomembranös kolit och *Clostridium difficile*-relaterad diarré har rapporterats i samband med användning av bredspektrumantibiotika inklusive moxifloxacin och kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till dödlig kolit. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar allvarlig diarré under eller efter moxifloxacinbehandling. Om antibiotikarelaterad diarré eller antibiotikarelaterad kolit misstänks eller bekräftas, ska pågående antibiotikabehandling, inklusive moxifloxacin, sättas ut och lämplig behandlingsåtgärd vidtagas omedelbart. Lämplig infektionskontroll för att förhindra spridning ska dessutom vidtagas. Läkemedel som hämmar peristaltiken är kontraindicerade hos patienter som utvecklar svår diarré.

Patienter med myasthenia gravis

Moxifloxacin ska användas med försiktighet hos patienter med myasthenia gravis eftersom symtomen kan förvärras.

Seninflammation och, senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilateral, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecknen på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med moxifloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Äldre patienter som har nedsatt njurfunktion ska använda moxifloxacin med försiktighet om de saknar förmåga att inta tillräckligt med vätska, eftersom dehydrering kan öka risken för njursvikt.

Synrubbningar

Om synförmågan blir nedsatt eller någon annan påverkan på ögonen noteras, ska en ögonspecialist genast kontaktas (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Dysglykemi

Som för alla fluorokinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi, rapporterats för moxifloxacin. Hos moxifloxacinbehandlande patienter inträffar dysglykemi främst hos äldre diabetespatienter som står på kontinuerlig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. sulfonylurea) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodglukosnivåerna (se avsnitt 4.8).

Förebyggande av fotosensitivitetsreaktioner

Kinoloner har visat sig kunna orsaka fotosensitivitetsreaktioner hos vissa patienter. För moxifloxacin har dock studier visat på en lägre risk för fotosensitivitet. Patienter ska ändå avrådas från UV-exponering och mycket och/eller starkt solljus under behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.8).

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

Patienter med hereditet för eller känd glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist har benägenhet för hemolytiska reaktioner när de behandlas med kinoloner. Därför ska moxifloxacin användas med försiktighet till dessa patienter.

Patienter med inflammation i bäckenet

För patienter med komplicerad inflammation i lilla bäckenet (t.ex. associerat med abscess i äggstockar eller bäckenet) för vilka en intravenös behandling anses nödvändig rekommenderas inte behandling med Rivomoxitabletter.

Inflammation i lilla bäckenet kan orsakas av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae*. I sådana fall ska därför empiriskt moxifloxacin ges tillsammans med ett annat lämpligt antibiotikum (t.ex. ett cefalosporin) om inte moxifloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om klinisk förbättring inte nås efter 3 dagars behandling, ska behandlingen omprövas.

Patienter med speciell cSSSI

Klinisk effekt har inte fastställts för intravenöst moxifloxacin vid behandling av svåra brännskadeinfektioner, fascit samt fotinfektioner med osteomyelit hos diabetiker.

Påverkan på biologiska tester

Moxifloxacinterapi kan påverka *Mycobacterium* spp.-kulturtest genom att hämma tillväxten av mykobakterier, vilket ger falskt negativa resultat i prover som tagits från patienter som behandlas med moxifloxacin.

Patienter med MRSA-infektion

Moxifloxacin rekommenderas inte vid behandling av MRSA-infektioner. Vid misstänkt eller fastställd infektion orsakad av MRSA, ska behandling med ett lämpligt antibakteriellt medel initieras (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Beroende på broskskador på växande djur (se avsnitt 5.3) är användning av moxifloxacin kontraindicerat för barn och ungdomar < 18 år (se avsnitt 4.3).

Hjälpämnen

Rivomoxi innehåller färgämne E110 som kan ge allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

En additiv effekt på förlängning av QT-intervallet under behandling med moxifloxacin och andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet kan inte uteslutas. Detta kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier, inklusive torsades de pointes. Därför är samtidig administrering av moxifloxacin med något av följande läkemedel kontraindicerat (se även avsnitt 4.3):

- antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- antipsykotika (t.ex. fentiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliska antidepressiva medel
- vissa antimikrobiella medel (sakvinavir, sparfloxacin, erytromycin IV, pentamidin, antimalariamedel särskilt halofantrin)
- vissa antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andra (cisaprid, vinkamin IV, bepridil, difemanil).

Moxifloxacin ska användas med försiktighet till patienter som behandlas med läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna (t.ex. loop- eller tiaziddiuretika, laxativ och lavemang [höga doser],

kortikosteroider, amfotericin B) eller läkemedel som förknippas med en kliniskt signifikant bradykardi.

Ett intervall på omkring 6 timmar ska finnas mellan administrering av produkter som innehåller bivalenta eller trivalenta katjoner (t.ex. antacida som innehåller magnesium eller aluminium, didanosin, sukralfat och produkter som innehåller järn eller zink) och intaget av moxifloxacin.

Samtidig administrering av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin givet peroralt medförde en uttalad minskning av absorptionen och reducerar läkemedlets systemiska upptag med mer än 80 %. Av denna anledning rekommenderas inte samtidigt intag av dessa två läkemedel (med undantag för händelse av överdosering, se även avsnitt 4.9).

Efter upprepade doser moxifloxacin påvisades hos friska försökspersoner en ökning av C_{max} för digoxin på cirka 30 % utan påverkan på AUC eller dalvärden. Inga försiktighetsåtgärder krävs vid samtidig behandling med digoxin.

Hos försökspersoner med diabetes som erhöll oralt moxifloxacin samtidigt med glibenklamid sågs en sänkning av maximala plasmakoncentrationer för glibenklamid på cirka 21 %. Kombinationen glibenklamid och moxifloxacin kan teoretiskt resultera i en mild och övergående hyperglykemi. De observerade farmakokinetiska förändringarna för glibenklamid har dock inte inneburit någon påverkan på farmakodynamiska parameter (blodglukos, insulin). Således har ingen kliniskt relevant interaktion observerats vid samtidig behandling med moxifloxacin och glibenklamid.

Förändringar i INR

Ett stort antal fall med ökad koagulationshämning har rapporterats hos patienter som får antibakteriella medel, speciellt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoxazol och vissa cefalosporiner. Graden av infektion och inflammation, ålder och allmäntillstånd förefaller vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att avgöra om det är infektionssjukdomen eller dess behandling som är orsaken till förändringen av INR (international normalised ratio). Tättare kontroller av INR kan göras som försiktighetsåtgärd. Om nödvändigt, ska dosen av orala antikoagulantia justeras.

Kliniska studier har visat att det inte föreligger några interaktioner vid samtidig administrering av moxifloxacin och följande läkemedel: ranitidin, probenecid, orala antikonceptionella medel, kalciumtillskott, parenteralt administrerat morfin, teofyllin, ciklosporin eller itraconazol.

Detta överensstämde med resultaten av *in vitro*-studier med humana cytokrom P450-enzymen varför metabolisk interaktion via cytokrom P450-enzymen är osannolik.

Interaktion med mat

Moxifloxacin har ingen kliniskt relevant interaktion med mat inklusive mejeriprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av moxifloxacin under graviditet har inte utvärderats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. På grund av den experimentella risken för skada orsakad av fluorokinoloner på vikt bärande brosk hos omogna djur och reversibla ledskador beskrivna hos barn som behandlats med vissa fluorokinoloner, får moxifloxacin inte användas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns inga data tillgängliga för ammande kvinnor. Prekliniska data visar att små mängder av moxifloxacin utsöndras i mjölk. I avsaknad av humandata och på grund av den experimentella risken för skada på vikt bärande brosk hos omogna djur orsakad av fluorokinoloner, är amning kontraindicerad under behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I djurstudier har inga effekter på fertilitet observerats vid motsvarande doser som har föreslagits för klinisk användning (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på moxifloxacinns effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Hos patienter kan dock fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin, resultera i minskad förmåga att framföra fordon eller hantera maskiner p.g.a. CNS-reaktioner (t.ex. yrsel; akut övergående synförlust, se avsnitt 4.8) eller akut och kortvarig medvetandeförlust (synkope, se avsnitt 4.8). Patienter ska därför iakttaga hur de reagerar på moxifloxacin innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som har observerats i kliniska studier och som baserar sig på rapporter efter godkännande för försäljning med moxifloxacin 400 mg (oral eller sekventiell terapi) listas nedan efter frekvens:

Bortsett från illamående och diarré var samtliga biverkningar observerade i frekvenser mindre än 3 %.

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande:

- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Okänd
Infektioner och infestationer	Super-infektion beroende på resistenta bakterier eller svampar, t.ex. oral eller vaginal candida-infektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi Leukopeni(er) Neutropeni Trombocytopeni Trombocytemi Blodeosinofili Förlängd protrombintid / förhöjt INR		Förhöjd protrombinnivå / sänkt INR Agranulocytos Pancytopeni	
Immunsystemet		Allergisk reaktion (se avsnitt 4.4)	Anafylaktisk reaktion inkl. mycket sällsynt livshotande chock (se avsnitt 4.4) Allergiskt ödem / angioödem (inkl. larynxödem, potentiellt livshotande, se avsnitt 4.4)		
Metabolism och nutrition		Hyperlipidemi	Hyperglykemi Hyperurikemi	Hypoglykemi Hypoglykemisk koma	

Psykiska störningar*		Ångest Psykomotorisk hyperaktivitet / agitation	Emotionell labilitet Depression (kan i mycket sällsynta fall leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar /-tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4) Hallucinationer Delirium	Depersonalisatio n Psykotiska reaktioner (kan leda till självskadande beteende, såsom självmordsföreställningar /-tankar eller självmordsförsök, se avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet*	Huvudvärk Yrsel	Par- och dysestesi Smakförändringar (inkl. ageusi i mycket sällsynta fall) Konfusion och desorientering Sömnstörningar (fr.a. sömnlöshet) Darrningar Svindel Somnolens	Hypoestesi Förändrat luktsinne (inkl. anosmi) Onormala drömmar Störd koordinationsförmåga (inkl. gångsvårigheter, speciellt beroende på yrsel eller svindel) Kramper inkl. grand mal-kramper (se avsnitt 4.4) Koncentrationssvårigheter Talrubbningar Amnesi Perifer neuropati och polyneuropati	Hyperestesi	
Ögon*		Synstörningar inkl. dubbelseende och dimsyn (speciellt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4)		Övergående synförlust (särskilt i samband med CNS-reaktioner, se avsnitt 4.4 och 4.7) Uveit och bilateral akut iristransillumination (se avsnitt 4.4)	

Öron och balansorgan*			Tinnitus Nedsatt hörsel inkl. dövhet (oftast reversibel)		
Hjärtat**	QT-förlängning hos patienter med hypokalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4)	QT-förlängning (se avsnitt 4.4) Palpitationer Takykardi Förmaksflimmer Angina pectoris	Ventrikulär takyarytmi Synkope (dvs. akut och kortvarig medvetandeför lust)	Ospecifika arytmier Torsades de pointes (se avsnitt 4.4) Hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4)	
Blodkärl**		Vasodilatation	Hypertoni Hypotoni	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné (inkl. astmatiska tillstånd)			
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Gastro- intestinala smärtor och buksmärtor Diarré	Minskad aptit och minskat födointag Förstoppning Dyspepsi Flatulens Gastrit Förhöjt amylas	Dysfagi Stomatit Antibiotikarela terad kolit (inkl. pseudomembranös kolit, kan i mycket sällsynta fall leda till livshotande komplikationer, se avsnitt 4.4)		
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Försämrad leverfunktion (inkl. ökat LDH) Förhöjt bilirubin Förhöjt gamma-glutamyltransferas Förhöjda alkalinfosfatasyvärden i blodet	Ikterus Hepatit (fr.a. kolestatisk)	Fulminant hepatit kan leda till livshotande leversvikt (inklusive dödsfall, se avsnitt 4.4)	

Hud och subkutan vävnad		Klåda Utslag Urtikaria Torr hud		Bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande, se avsnitt 4.4)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), Fixt läkemedelsutslag, Fotosensitivitetsreaktioner (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Artralgi Myalgi	Tendinit (se avsnitt 4.4) Muskelkramp Muskelryckningar Muskelsvaghet	Senruptur (se avsnitt 4.4) Artrit Muskelstelhet Exacerbation av symtom på myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Dehydrering	Nedsatt njurfunktion (inkl. förhöjning av BUN och kreatinin) Njursvikt (se avsnitt 4.4)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet*		Sjukdomskänsla (framför allt asteni eller trötthet) Smärttillstånd (inkl. smärtor i ryggen, bröstet, bäckenet och extremiteterna) Svettning	Ödem		
Endokrina systemet				Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	

*Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symtom (inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och självmordstankar), försämrat minne och koncentration, och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

****** Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har förekommit i mycket sällsynta fall vid behandling med andra fluorokinoloner och kan därför förväntas förekomma även vid moxifloxacinbehandling: ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga specifika motåtgärder rekommenderas efter eventuell överdosering. Vid överdosering ska symptomatisk behandling ges. EKG-monitorering ska påbörjas, p.g.a. risken för förlängning av QT-intervallet. Samtidig administration av medicinskt kol och 400 mg moxifloxacin givet oralt reducerar läkemedlets systemiska upptag med mer än 80 %. Användningen av medicinskt kol tidigt i absorptionsfasen kan vara värdefullt för att undvika kraftig exposition av moxifloxacin vid oral överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner, ATC-kod: J01 MA 14

Verkningsmekanism

In vitro är moxifloxacin aktivt mot ett flertal grampositiva och gramnegativa patogener. Den baktericida effekten av moxifloxacin beror på hämning av både typ II topoisomeras (DNA-gyras och topoisomeras IV) som behövs för replikation, transkription och reparation av bakterie-DNA. Det förefaller som om C8-metoxi-gruppen bidrar till en ökad aktivitet och sänker andelen resistent muntanter av grampositiva bakterier jämfört med C8-H-gruppen. Närvaron av den stora bicykloamin-gruppen i C-7-position skyddar mot aktiv efflux, relaterat till *norA*- eller *pmrA*-gener som förekommer i vissa grampositiva bakterier.

Avdödningskurvor vid farmakodynamikstudier har visat en koncentrationsberoende avdödning för moxifloxacin. Den minimala baktericida koncentrationen (MBC) befanns vara av samma storleksordning som den minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC).

Effekt på tarmfloran hos människa

På försökspersoner sågs följande förändringar i tarmfloran vid peroral administrering av moxifloxacin: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. och *Klebsiella* spp. minskade, liksom anaeroberna *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. och *Peptostreptococcus* spp. För *Bacteroides fragilis* förelåg en ökning. Dessa förändringar återgick till det normala inom två veckor.

Resistensmekanism

Resistensmekanismer som inaktiverar penicilliner, cefalosporiner, aminoglykosider, makrolider och tetracykliner, interfererar inte med den antibakteriella aktiviteten hos moxifloxacin. Andra resistensmekanismer såsom permeabilitetsbarriärer (vanliga t.ex. hos *Pseudomonas aeruginosa*) och effluxmekanismer, kan också påverka känsligheten för moxifloxacin.

In vitro-resistens mot moxifloxacin uppkommer stegvis genom mutationer i både typ II topoisomeras, DNA-gyras och topoisomeras IV. Moxifloxacin fungerar endast i ringa omfattning som substrat för aktiv effluxmekanism i grampositiva organismer.

Korsresistens har observerats med andra fluorokinoloner. Eftersom moxifloxacin inhiberar både topoisomeras II och IV i samma utsträckning i vissa grampositiva bakterier, kan dock sådana kinolonresistenta bakterier vara känsliga för moxifloxacin.

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC- och diskdiffusionsbrytpunkter för moxifloxacin (01.01.2011):

Organism	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Grupp A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Ej artrelaterade brytpunkter*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom farmakokinetiska/farmakodynamiska data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en artspezifisk brytpunkt och ska inte användas för arter där tolkningskriterier återstår att fastställa.		

Mikrobiologisk känslighet

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, framför allt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd bör vid behov inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet åtminstone vid vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (meticillin-känslig) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupp B) <i>Streptococcus milleri</i> -gruppen* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> och <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Grupp A) <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>”Andra” mikroorganismer</u>

<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistent)*
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Naturligt resistenta arter
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktivitet har tillfredsställande visats för känsliga stammar i kliniska studier för de godkända kliniska indikationerna. #ESBL-producerande stammar är vanligen resistenta mot fluorokinoloner +Resistensfrekvens > 50 % i ett eller flera länder

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och biotillgänglighet

Efter oral administrering absorberas moxifloxacin snabbt och nästan fullständigt. Den absoluta biotillgängligheten uppgår till 91 %.

Farmakokinetiken är linjär i intervallet 50–800 mg som engångsdos och upp till en dos av 600 mg givet en gång dagligen under 10 dagar. Efter administrering av 400 mg oralt ses en maximal serumkoncentration om 3,1 mg/l inom 0,5–4 timmar. C_{max} och C_{min} -koncentrationer vid steady-state (400 mg en gång dagligen) var 3,2 resp. 0,6 mg/ml. Vid steady-state är exponeringen inom dosintervallet ungefär 30 % högre än efter första dosen.

Distribution

Moxifloxacin distribueras mycket snabbt till extravaskulär vävnad; efter en dos på 400 mg noteras ett AUC på 35 mg x h/l. Distributionsvolym vid steady-state (V_{ss}) är ca 2 l/kg. *In vitro*- och *ex vivo*-studier har påvisat en koncentrationsberoende proteinbindning på ca 40–42 %. Moxifloxacin är huvudsakligen bundet till serumalbumin.

Följande C_{max} -koncentrationer av moxifloxacin observerades efter oral engångsdos av 400 mg (geometrisk medelvärden):

Vävnad	Koncentration	Vävnad: plasmakvot
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliv	3,6 mg/l	0,75–1,3
Blåsvätska från hud	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Bronkialslemhinna	5,4 mg/kg	1,7–2,1
Alveloarmakrofager	56,7 mg/kg	18,6–70,0

Epitelvätska	20,7 mg/l	5–7
Maxillarsinus	7,5 mg/kg	2,0
Etmoidalsinus	8,2 mg/kg	2,1
Nasalpolyper	9,1 mg/kg	2,6
Interstitiell vätska	1,0 ² mg/l	0,8–1,4 ^{2,3}
Kvinnliga genitalier*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴
* intravenös administrering av 400 mg i singeldos ¹ 10 timmar efter administrering ² fritt läkemedel ³ från 3 timmar upp till 36 timmar efter dosering ⁴ vid infusionens slut		

Metabolism

Moxifloxacin genomgår Fas II-biotransformation och utsöndras via urin och galla/avföring såväl som oförändrat läkemedel liksom i form av en sulfatförening (M1) och en glukuronid (M2). M1 och M2 är de enda relevanta metaboliterna hos människa och båda är mikrobiologiskt inaktiva.

I *in vitro*-studier och kliniska fas I-studier observerades inga metaboliska farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel som genomgår fas I-biotransformation med cytokrom P450-enzym. Det finns inte någon indikation på oxidativ metabolism.

Eliminering

Moxifloxacin utsöndras från plasma med en terminal halveringstid på cirka 12 timmar. Total clearance efter en 400 mg dos varierar mellan 179 och 246 ml/min. Renal clearance uppgick till cirka 24–53 ml/min vilket talar för en partiell tubulär reabsorption av läkemedlet från njurarna.

Efter en 400 mg dos återfinns i urin (cirka 19 % som oförändrat läkemedel, cirka 2,5 % som M1 och cirka 14 % som M2) och i avföring (cirka 25 % som oförändrat läkemedel, 36 % som M1 och inget som M2) totalt cirka 96 %.

Samtidig administrering av moxifloxacin med ranitidin eller probenecid förändrade inte renal clearance av moxifloxacin.

Äldre och patienter med låg kroppsvikt

Högre plasmakoncentrationer har observerats hos friska frivilliga försökspersoner med låg kroppsvikt (t.ex. kvinnor) samt hos äldre frivilliga.

Nedsatt njurfunktion

Moxifloxacins farmakokinetik förändras inte signifikant av nedsatt njurfunktion (inkl. kreatininclearance > 20 ml/min/1,73 m²). Vid nedsatt njurfunktion, ökar koncentrationen av M2-metaboliten (glukuronid) med en faktor av 2,5 (med kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska studier gjorda på patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B) kunde inte visa om det föreligger några skillnader jämfört med friska försökspersoner. Nedsatt leverfunktion var associerat med högre exponering för M1 i plasma, medan exponering för oförändrat läkemedel var jämförbar med den hos friska försökspersoner. Än så länge saknas tillräcklig erfarenhet av klinisk användning av moxifloxacin till patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter på det hematopoetiska systemet (lätt sänkning av antalet erythrocyter och trombocyter) observerades hos råttor och apa. I likhet med andra kinoloner har hepatotoxicitet (förhöjda leverenzym och vakuolär degeneration) iakttagits hos råttor, apa och hund. Hos apa observerades

CNS-toxicitet (kramper). Dessa effekter sågs endast efter behandling med höga doser moxifloxacin eller efter långtidsbehandling.

Moxifloxacin har liksom andra kinoloner visats vara genotoxiskt i *in vitro*-test med bakterier eller celler från däggdjur. Då dessa effekter kan förklaras av en interaktion med gyras hos bakterier och, vid höga koncentrationer, en interaktion med topoisomeras II i däggdjursceller, kan det antas att det föreligger en tröskelkoncentration för genotoxicitet. I *in vivo*-tester har inga fynd noterats som talar för genotoxicitet trots att höga doser moxifloxacin använts. Således föreligger en tillräcklig säkerhetsmarginal för den terapeutiska dosen för människa. Moxifloxacin var ej carcinogent i en initiation-promotionstudie hos råttor.

Ett flertal kinoloner är fotoreaktiva och kan inducera fototoxiska, fotomutagena och fotocarcinogena effekter. Moxifloxacin har däremot i ett omfattande program av *in vitro*- och *in vivo*-studier visats vara fri från fototoxiska och fotogenotoxiska egenskaper. Under samma förhållanden inducerade andra kinoloner sådana effekter.

Vid höga koncentrationer är moxifloxacin en hämmare av långsamma kaliumkanaler (IKr) i hjärtat och kan således orsaka förlängning av QT-intervallet. I toxikologiska studier genomförda på hundar orsakade orala doser ≥ 90 mg/kg med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 16 mg/l QT-förlängningar, men ej arytmier. Endast vid mycket hög upprepade intravenös dosering av mer än 50-faldig human dos (> 300 mg/kg) med resulterande plasmakoncentrationer ≥ 200 mg/l (mer än 40 gånger terapeutisk nivå), observerades reversibla, icke-fatala ventrikulära arytmier.

Kinoloner är kända för att orsaka broskskador i större vikt bärande leder på växande djur. Den lägsta orala dosen av moxifloxacin som orsakade ledsador hos unga hundar var 4 gånger högre än den maximala rekommenderade terapeutiska dosen om 400 mg (beräknat på 50 kg kroppsvikt) baserat på mg/kg vilket resulterade i plasmakoncentrationer 2–3 gånger högre än de som erhålls vid maximal terapeutisk dos.

Toxicitetstester på råttor och apa (multipeldos upp till sex månader) kunde inte påvisa någon risk för okulotoxisk påverkan. Hos hundar gav höga orala doser (≥ 60 mg/kg) med åtföljande plasmakoncentrationer ≥ 20 mg/l upphov till förändringar i elektroretinogram och i enstaka fall atrofi av retina.

Reproduktionsstudier på råttor, kanin och apa indikerar att moxifloxacin överförs via placenta. Studier på råttor (p.o. och i.v.) och apa (p.o.) kunde ej påvisa någon teratogenicitet eller nedsatt fertilitet efter administrering av moxifloxacin. En något ökad frekvens av ryggrads- och revbensmissbildningar iaktogs på kaninfoster, men endast vid en dos (20 mg/kg i.v.) som är associerad med allvarlig maternell toxicitet. En ökad abortincidens förelåg hos apa och kanin vid plasmakoncentrationer motsvarande terapeutisk nivå hos människa. Hos råttor observerades minskad fostervikt, en ökning av missfall, en viss förlängning av graviditeten och en ökad spontanaktivitet hos vissa av avkomman vid doser som var 63 gånger den maximala rekommenderade dosen baserat på mg/kg med plasmakoncentrationer i nivå med terapeutisk dos hos människa.

Efter oral administrering av 500 mg/kg moxifloxacin observerades liten effekt på spermiemorfologi (huvud-svansseparation) hos hanråttor; denna effekt observerades inte vid lägre doser såsom 100 mg/kg och 20 mg/kg. Detta fynd är sannolikt inte kliniskt signifikant då den rekommenderade humana dosen är mycket lägre än dosen hos råttor som visade påverka spermiemorfologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Povidon
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Makrogol
Röd järnoxid (E172)
Para-orange (E110)
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger som innehåller aluminium/PCV-PVDC-blister.

Filmdragerade tabletter finns i förpackningar med 5, 7 och 10 tabletter.

Sjukhusförpackningar innehåller 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10), 80 (8 x 10) eller 100 (10 x 10) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holsten Pharma GmbH
Hahnstrasse 31-35
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55258

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14/06/2018

Datum för den senaste förnyelsen: 2023-06-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-30