

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xinaflox 400 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 400 mg moksifloksacin (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er derfor tilnærmet natriumfritt.

Fargestoff paraoransje aluminiumslakk (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Avlange, bikonvekse, svakt oransje filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden.

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Dimensjonene til hver tablett er omtrent 20 mm x 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Xinaflox er indisert til voksne pasienter for behandling av følgende infeksjon (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1):

Mild til moderat bekkeninfeksjon (dvs. infeksjoner i øvre kjønnsorganer hos kvinner, inklusiv salpingitt og endometritt), uten en assosiert tubo-ovariell- eller bekkenabscess.

Xinaflox skal kun brukes når det anses uegnet å bruke antibakterielle legemidler som vanligvis anbefales for initial behandling av denne infeksjonen, eller når initial behandling ikke har hatt effekt.

Xinaflox anbefales ikke som monoterapi ved behandling av mild til moderat bekkeninfeksjon, men bør gis i kombinasjon med et annet passende antibakterielt middel (f.eks. et cefalosporin) på grunn av økende moksifloksacin-resistens av *Neisseria gonorrhoeae*, med mindre moksifloksacin-resistent *Neisseria gonorrhoeae* kan utelukkes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering (voksne)

Den anbefalte dosen er én 400 mg tablett én gang daglig i 14 dager.

Behandlingsvarigheten bør ikke overskrides.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter på kronisk dialyse, dvs. hemodialyse og kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (se pkt. 5.2 for flere detaljer).

Nedsatt leverfunksjon

Det er utilstrekkelige data på pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Andre spesielle populasjoner

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre og pasienter med lav kroppsvekt.

Pediatrisk populasjon

Moksifloksacin er kontraindisert hos barn og ungdom (< 18 år).

Effekt og sikkerhet av moksifloksacin hos barn og ungdom er ikke fastslått (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Tabletten skal svelges hel med tilstrekkelig væske og kan tas uavhengig av måltider.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre kinoloner eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Pasienter under 18 år.
- Pasienter med en historie med senesykdom/lidelse relatert til kinolonbehandling.

Både i prekliniske undersøkelser og hos mennesker har endringer i hjerteelektrofysiologi blitt observert etter eksponering for moksifloksacin, i form av QT-forlengelse. Av hensyn til legemiddelsikkerhet er moksifloksacin derfor kontraindisert hos pasienter med:

- Medfødt eller dokumentert ervervet QT-forlengelse
- Elektrolyttforstyrrelser, spesielt ved ukorrigert hypokalemi
- Klinisk relevant bradykardi
- Klinisk relevant hjertesvikt med redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon
- Tidligere historie med symptomatiske arytmier

Moksifloksacin skal ikke brukes samtidig med andre legemidler som forlenger QT-intervallet (se også pkt. 4.5).

På grunn av begrensede kliniske data er moksifloksacin også kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) og hos pasienter med transaminaseøkning > 5 ganger ULN.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av moksifloksacin skal unngås hos pasienter som tidligere har opplevd alvorlige bivirkninger ved bruk av produkter som inneholder kinolon eller fluorokinolon (se pkt. 4.8). Behandling av disse pasientene med moksifloksacin skal kun igangsettes i fravær av alternative behandlingsalternativer og etter nøye nytte/risikovurdering (se også pkt. 4.3).

Fordelen med moksifloksacin-behandling, spesielt ved infeksjoner med lav alvorlighetsgrad, skal balanseres med informasjonen gitt i dette punktet.

Forlengelse av QTc-intervall og potensielt QTc-forlengelsesrelaterte kliniske tilstander

Moksifloksacin har vist seg å forlenge QTc-intervallet på elektrokardiogrammet hos noen pasienter. I analysen av EKG i det kliniske studieprogrammet var QTc-forlengelsen med moksifloksacin 6 msek ± 26 msek, 1,4 % sammenlignet med baseline.

Siden kvinner har en tendens til å ha et lengre baseline QTc-intervall sammenlignet med menn, kan de være mer følsomme for QTc-forlengende legemidler. Eldre pasienter kan også være mer følsomme for legemiddelrelaterte effekter på QT-intervallet.

Legemidler som kan redusere kaliumnivået skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får moksifloksacin (se også pkt. 4.3 og 4.5).

Moksifloksacin skal brukes med forsiktighet hos pasienter (spesielt kvinner og eldre pasienter) med pågående proarytmiske tilstander, som akutt myokardiskemi eller QT-forlengelse, da dette kan føre til økt risiko for ventrikulære arytmier (inkl. torsade de pointes) og hjertestans (se også pkt. 4.3). Grad av QT-forlengelsen kan øke med økende konsentrasjoner av legemidlet. Derfor skal den anbefalte dosen ikke overskrides.

Hvis det oppstår tegn på hjerterytmie under behandling med moksifloksacin, bør behandlingen avbrytes og EKG utføres.

Overfølsomhet/allergiske reaksjoner

Overfølsomhet og allergiske reaksjoner har blitt rapportert for fluorokinoloner inkludert moksifloksacin etter første administrasjon. Anafylaktiske reaksjoner kan utvikle seg til livstruende sjokk, selv etter første administrering. I tilfeller med kliniske manifestasjoner på alvorlige overfølsomhetsreaksjoner skal moksifloksacin seponeres og passende behandling (f.eks. behandling for sjokk) igangsettes.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Tilfeller av Kounis syndrom er rapportert hos pasienter behandlet med moksifloksacin (se pkt. 4.8). Kounis syndrom er definert som kardiovaskulære symptomer sekundært til en allergisk eller overfølsomhetsreaksjon assosiert med sammentrekning av kransarteriene og som potensielt kan føre til hjerteinfarkt.

Alvorlige leversykdommer

Tilfeller av fulminant hepatitt som potensielt kan føre til leversvikt (inkludert fatale tilfeller) har blitt rapportert med moksifloksacin (se pkt. 4.8). Pasienter anbefales å kontakte legen før de fortsetter behandlingen hvis tegn og symptomer på fulminant leversykdom utvikler seg som raskt utviklende asteni assosiert med gulsott, mørk urin, blødningstendenser eller leverencefalopati.

Leverfunksjonstester/-undersøkelser bør utføres i tilfeller der indikasjoner på leversvikt oppstår.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner (SCAR) inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN: også kjent som Lyells syndrom), Stevens Johnson syndrom (SJS), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) og medikamentreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert med moksifloksacin (se pkt. 4.8). På forskrivningstidspunktet skal pasienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og overvåkes nøye. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene vises, skal moksifloksacin seponeres umiddelbart, og alternativ behandling vurderes. Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS, TEN, AGEP eller DRESS, ved bruk av moksifloksacin, må behandling med moksifloksacin ikke startes på nytt hos denne pasienten på noe tidspunkt.

Pasienter disponert for krampeanfall

Kinoloner er kjent for å utløse anfall, og bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med CNS-lidelser eller i nærvær av andre risikofaktorer som kan disponere for anfall eller senke krampeanfallsterskelen. Ved krampeanfall bør behandling med moksifloksacin seponeres og passende tiltak iverksettes.

Langvarige, invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger

Svært sjeldne tilfeller av langvarige (pågående måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger som påvirker forskjellige, noen ganger flere, organ systemer (muskuloskeletale, nevrologiske, psykiske og sensoriske) har blitt rapportert hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner uavhengig av alder og allerede eksisterende risikofaktorer.

Moksifloksacin skal seponeres umiddelbart ved de første tegnene eller symptomene på alvorlige bivirkninger, og pasienter bør rådes til å kontakte forskriveren for råd.

Perifer nevropati

Tilfeller av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som fører til parestesi, hypestesi, dysestesi eller svakhet har blitt rapportert hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner inkludert moksifloksacin. Pasienter under behandling med moksifloksacin skal rådes til å informere legen før

behandlingen fortsetter dersom symptomer på nevropati som smerte, svie, prikking, nummenhet eller svakhet utvikles, for å forhindre utvikling av en potensielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

Psykiske reaksjoner

Psykiske reaksjoner kan oppstå selv etter første administrering av kinoloner, inkludert moksifloksacin. I svært sjeldne tilfeller har depresjon eller psykiske reaksjoner utviklet seg til selvmordstanker og selvskadende atferd som selvmordsforsøk (se pkt. 4.8). I tilfelle pasienten utvikler disse reaksjonene, skal moksifloksacin seponeres og passende tiltak iverksettes. Forsiktighet anbefales dersom moksifloksacin skal brukes hos psykotiske pasienter eller hos pasienter med tidligere psykisk lidelse.

Antibiotikaassosiert diaré inkl. kolitt

Antibiotikaassosiert diaré (AAD) og antibiotikaassosiert kolitt (AAC), inkludert pseudomembranøs kolitt og *Clostridium difficile*-assosiert diaré, er rapportert i forbindelse med bruk av bredspektrede antibiotika inkludert moksifloksacin og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til dødelig kolitt. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler alvorlig diaré under eller etter bruk av moksifloksacin. Hvis AAD eller AAC mistenkes eller bekreftes, skal pågående behandling med antibakterielle legemidler, inkludert moksifloksacin, avbrytes og tilstrekkelige terapeutiske tiltak settes i gang umiddelbart.

Videre bør passende smitteverntiltak iverksettes for å redusere risikoen for smitte. Legemidler som hemmer peristaltikk er kontraindisert hos pasienter som utvikler alvorlig diaré.

Pasienter med myasthenia gravis

Moksifloksacin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis fordi symptomene kan forverres.

Senebetennelse og seneruptur

Senebetennelse og seneruptur (spesielt, men ikke begrenset til akillessenen), noen ganger bilateral, kan forekomme så tidlig som innen 48 timer etter oppstart av behandling med kinoloner og fluorokinoloner og har blitt rapportert å oppstå opptil flere måneder etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.3 og 4.8). Risikoen for senebetennelse og seneruptur er økt hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, pasienter med solide organtransplantasjoner og hos de som behandles samtidig med kortikosteroider. Derfor skal samtidig bruk av kortikosteroider unngås.

Ved første tegn på senebetennelse (f.eks. smertefull hevelse, betennelse), skal behandlingen med moksifloksacin avbrytes og alternativ behandling vurderes. Det eller de berørte lemmene bør behandles på riktig måte (f.eks. immobilisering). Kortikosteroider skal ikke brukes hvis tegn på tendinopati oppstår.

Aortaaneurisme og disseksjon, og hjerteklafflekkasje/insuffisiens

Epidemiologiske studier rapporterer en økt risiko for aortaaneurisme og disseksjon, spesielt hos eldre pasienter, og for aorta- og mitralklaffregurgitasjon etter inntak av fluorokinoloner. Tilfeller av aortaaneurisme og disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert dødelige), og lekkasje/insuffisiens i noen av hjerteklaffene er rapportert hos pasienter som får fluorokinoloner (se pkt. 4.8).

Derfor bør fluorokinoloner kun brukes etter nøye nytte-risikovurdering og etter vurdering av andre terapeutiske alternativer hos pasienter med positiv familiehistorie med aneurismesykdom, eller medfødt hjerteklaffsykdom, eller hos pasienter diagnostisert med eksisterende aortaaneurisme og/eller aorta. disseksjon, eller hjerteklaffsykdom, eller i nærvær av andre risikofaktorer eller tilstander som disponerer

- for både aortaaneurisme og disseksjon og hjerteklafflekkasje/insuffisiens (f.eks. bindevevslidelser som Marfans syndrom, eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behcets sykdom, hypertensjon, revmatoid artritt) eller
- for aortaaneurisme og disseksjon (f.eks. vaskulære lidelser som Takayasu-arteritt eller kjempecellearteritt, eller kjent aterosklerose eller Sjögrens syndrom) eller
- for hjerteklafflekkasje/insuffisiens (f.eks. infeksjøs endokarditt).

Risikoen for aortaaneurisme og disseksjon, og ruptur, kan være økt hos pasienter som behandles samtidig med systemiske kortikosteroider.

Ved plutselige mage-, bryst- eller ryggsmelter skal pasienter rådes til å oppsøke lege på et akuttmottak umiddelbart.

Pasienter anbefales å søke øyeblikkelig legehjelp ved akutt dyspné, ny oppstått hjertebank eller utvikling av ødem i magen eller nedre ekstremiteter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eldre pasienter med nyresykdommer skal bruke moksifloksacin med forsiktighet hvis de ikke klarer å opprettholde tilstrekkelig væskeinntak, fordi dehydrering kan øke risikoen for nyresvikt.

Synsforstyrrelser

Hvis synet blir svekket eller det oppleves noen påvirkning på øynene, bør en øyespesialist konsulteres umiddelbart (se pkt. 4.7 og 4.8).

Dysglykemi

Som med alle kinoloner, har forstyrrelser i blodsukkeret, inkludert både hypoglykemi og hyperglykemi, blitt rapportert med moksifloksacin (se pkt. 4.8). Hos moksifloksacin-behandlede pasienter forekom dysglykemi hovedsakelig hos eldre diabetespasienter som fikk samtidig behandling med et oralt blodsukkersenkende legemiddel (f.eks. sulfonylurea) eller med insulin. Tilfeller av hypoglykemisk koma har blitt rapportert. Hos diabetespasienter anbefales nøye overvåking av blodsukkeret.

Forebygging av fotosensitivitetsreaksjoner

Kinoloner har vist seg å forårsake fotosensitivitetsreaksjoner hos visse pasienter. Studier har imidlertid vist at moksifloksacin har lavere risiko for å indusere lysfølsomhet.

Pasienter skal likevel rådes til å unngå eksponering for UV-bestråling eller omfattende og/eller sterkt sollys under behandling med moksifloksacin (se pkt. 4.8).

Pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel

Pasienter med en familiehistorie med, eller kjent glukose-6-fosfatdehydrogenase-mangel er utsatt for hemolytiske reaksjoner når de behandles med kinoloner. Derfor skal moksifloksacin brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Pasienter med bekkeninfeksjon

For pasienter med komplisert bekkeninfeksjon (f.eks. assosiert med en tubo-ovariell- eller bekkenabscess), der intravenøs behandling anses nødvendig, anbefales ikke behandling med Xinaflox.

Bekkeninfeksjon kan være forårsaket av fluorokinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae*. Derfor skal empirisk moksifloksacin i slike tilfeller administreres samtidig med et annet passende antibiotikum (f.eks. et cefalosporin) med mindre moksifloksacin-resistent *Neisseria gonorrhoeae* kan utelukkes. Dersom klinisk bedring ikke oppnås etter 3 dagers behandling, bør behandlingen revurderes.

Pasienter med spesiell cSSSI

Klinisk effekt av intravenøs moksifloksacin ved behandling av alvorlige brannsårinfeksjoner, fasciitt og diabetiske fotinfeksjoner med osteomyelitt er ikke fastslått.

Interferens med biologiske tester

Moksifloksacin-behandling kan forstyrre *Mycobacterium spp.* kulturtest ved å hemme mykobakteriell vekst som forårsaker falske negative resultater i prøver tatt fra pasienter som er under behandling med moksifloksacin.

Pasienter med MRSA-infeksjoner

Moksifloksacin anbefales ikke til behandling av MRSA-infeksjoner. Ved mistanke om eller bekreftet infeksjon på grunn av MRSA, skal behandling med et passende antibakterielt middel startes (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

På grunn av uønskede effekter på Brusken hos unge dyr (se pkt. 5.3) er bruk av moksifloksacin hos barn og ungdom < 18 år kontraindisert (se pkt. 4.3).

Xinaflox inneholder paraoransje aluminiumslakk (E110): Kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med legemidler

En additiv effekt på QT-intervallforlengelse av moksifloksacin og andre legemidler som kan forlenge QTc-intervallet kan ikke utelukkes. Dette kan føre til økt risiko for ventrikulære arytmier, inkludert *torsade de pointes*. Derfor er samtidig administrering av moksifloksacin med noen av følgende legemidler kontraindisert (se også pkt. 4.3):

- antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- antipsykotika (f.eks. fenotiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- trisykliske antidepressiva
- visse antimikrobielle legemidler (sakonavir, sparfloksacin, erytromycin IV, pentamidin, antimalariamidler, spesielt halofantrin)
- visse antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andre (cisaprid, vincamine IV, bepridil, difemanil).

Moksifloksacin skal brukes med forsiktighet hos pasienter som tar legemidler som kan redusere kaliumnivået (f.eks. loop- og tiazid-diuretika, avføringsmidler og klyster [høye doser], kortikosteroider, amfotericin B) eller legemidler som er assosiert med klinisk signifikant bradykardi.

Det bør være et intervall på ca. 6 timer mellom administrering av midler som inneholder bivalente eller trivalente kationer (f.eks. syrenøytraliserende midler som inneholder magnesium eller aluminium, didanosintabletter, sukralfat og midler som inneholder jern eller sink) og administrering av moksifloksacin.

Samtidig administrering av kull med en oral dose på 400 mg moksifloksacin førte til en tydelig reduksjon i legemiddelabsorpsjon og redusert systemisk tilgjengelighet av legemidlet med mer enn 80 %. Derfor anbefales ikke samtidig bruk av disse to legemidlene (med unntak av tilfeller av overdosering, se også pkt. 4.9).

Etter gjentatt dosering hos friske frivillige økte moksifloksacin C_{max} for digoksin med ca. 30 % uten å påvirke AUC eller bunnivåer. Ingen forholdsregler er nødvendig for samtidig bruk med digoksin.

I studier utført på frivillige personer med diabetes, resulterte samtidig administrering av oral moksifloksacin og glibenklamid i en reduksjon på ca. 21 % i maksimale plasmakonsentrasjoner av glibenklamid. Kombinasjonen av glibenklamid og moksifloksacin kan teoretisk resultere i en mild og forbigående hyperglykemi. De observerte farmakokinetiske endringene for glibenklamid resulterte imidlertid ikke i endringer i de farmakodynamiske parameterne (blodsukker, insulin). Det har derfor ikke blitt observert noen klinisk relevant interaksjon mellom moksifloksacin og glibenklamid.

Endringer i INR

Et stort antall tilfeller har vist økt koagulasjonshemming ved samtidig behandling med perorale antikoagulantia og antibakterielle midler, spesielt fluorokinoloner, makrolider, tetracykliner, cotrimoksazol og noen cefalosporiner. Graden av infeksjon og inflammasjon, alder og almenntilstand ser ut til å være risikofaktorer. Under disse omstendighetene er det vanskelig å vurdere om infeksjonen

eller behandlingen forårsaket INR-forstyrrelsen (international normalized ratio). En forholdsregel ville være å måle INR oftere. Om nødvendig bør den orale antikoagulasjonsdosen justeres etter behov.

Kliniske studier har ikke vist noen interaksjoner etter samtidig administrering av moksifloksacin med: ranitidin, probenecid, orale prevensjonsmidler, kalsiumtilskudd, morfin administrert parenteralt, teofyllin, ciklosporin eller itraconazol.

In vitro-studier med humane cytokrom P450-enzymene støttet disse funnene. Tatt i betraktning disse resultatene er en metabolsk interaksjon via cytokrom P450-enzymene usannsynlig.

Interaksjon med mat

Moksifloksacin har ingen klinisk relevant interaksjon med mat inkludert meieriprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten til moksifloksacin under svangerskap hos mennesker har ikke blitt evaluert. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. På grunn av den eksperimentelle risikoen for skade av fluorokinoloner på vekt bærende brusk hos umodne dyr og reversible leddskader beskrevet hos barn som får noen fluorokinoloner, skal moksifloksacin ikke brukes hos gravide kvinner (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ingen tilgjengelige data fra ammende kvinner. Prekliniske data indikerer at små mengder moksifloksacin skilles ut i melk. I fravær av humane data og på grunn av den eksperimentelle risikoen for skade av fluorokinoloner på vekt bærende brusk hos umodne dyr, er amming kontraindisert under behandling med moksifloksacin (se pkt. 4.3).

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på effekten av moksifloksacin på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid kan fluorokinoloner inkludert moksifloksacin føre til svekkelse av pasientens evne til å kjøre bil eller betjene maskiner på grunn av CNS-reaksjoner (f.eks. svimmelhet; akutt, forbigående synstap, se pkt. 4.8) eller akutt og kortvarig bevissthetstap (synkope, se pkt. 4.8). Pasienter bør rådes til å se hvordan de reagerer på moksifloksacin før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger basert på alle kliniske studier og hentet fra rapporter etter markedsføring med moksifloksacin 400 mg (oral og sekvensiell behandling) sortert etter frekvens er listet opp nedenfor:

Bortsett fra kvalme og diaré ble alle bivirkninger observert ved frekvenser under 3 %.

Innenfor hver frekvensgruppe er uønskede effekter presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvenser er definert som:

- vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
- svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra fra tilgjengelige data)

Organklasser system (MedDRA)	Vanlig	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjelden	Ikke kjent (frekvens kan ikke)
---------------------------------	--------	----------------	---------	---------------	--------------------------------------

					anslås ut ifra tilgjengelig e data)
Infeksjoner og infestasjoner	Superinfeksjoner grunnet motstandsdyktig bakterier eller sopp f.eks. oral og vaginal candidiasis				
Blod og lymfesystem		Anemi Leukopeni(er) Nøytropeni Trombocytopeni Trombocytemi Eosinofili Protrombintid forlenget/INR økning		Protrombinnivå økning/INR reduert Agranulocytose Pancytopeni	
Immunsystemet		Allergiske reaksjoner (se pkt. 4.4)	Anafylaksi inkl. svært sjelden livstruendesjokk (se pkt. 4.4) Allergisk ødem/ angioødem (inkl. larynks ødem, potensielt livstruende, se pkt 4.4)		
Det endokrine systemet				SIADH (uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon)	
Stoffskifte og ernæring		Hyperlipidemi	Hyperglykemi Hyperurikemi	Hypoglykemi Hypoglykemisk koma	
Psykiske tilstander *		Angstreaksjoner Psykomotorisk hyperaktivitet/ agitasjon	Emosjonell labilitet Depresjon (kan i svært sjeldne tilfeller føre til selvskadende adferd, slik som selvmordstanker eller selvmordsforsøk, se pkt. 4.4) Hallusinasjon Delirium	Depersonalisering Psykotisk reaksjoner (kan føre til selvskadende oppførsel, for eksempel selvmordstanker eller selvmordsforsøk , se pkt. 4.4)	
Nervesystemet *	Hodepine Svimmelhet	Par- og dysestesi Smaksforstyrrelser (inkl. ageusia i svært sjeldne tilfeller) Forvirring og desorientering	Hypoestesi Luktforstyrrelser (inkl. anosmi) Unormale drømmer Forstyrret koordinasjon	Hyperaestesi	

		Søvnforstyrrelser (hovedsakelig søvnløshet) Tremor Vertigo Søvnighet	(inkl. gangforstyrrelser, spesielt på grunn av svimmelhet eller vertigo) Kramper inkl. grand mal kramper (se pkt 4.4) Konsentrasjonsva nsker Taleforstyrrelser Amnesi Perifer nevropati og polynevropati		
Øye *		Synsforstyrrelser inkl. diplopi og tåkesyn (spesielt i forbindelse med CNS reaksjoner, se pkt. 4.4)	Fotofobi	Forbigående tap av syn (spesielt i forbindelse med CNS-reaksjoner, se pkt. 4.4 og 4,7) Uveitt og bilateral akutt iristransillumina sjon (se pkt. 4.4)	
Øre og labyrint *			Tinnitus Hørselshemming inkl. døvhets (vanligvis reversibel)		
Hjerte **	QT-forlengelse hos pasienter med hypokalemi (se pkt 4.3 og 4.4)	QT-forlengelse (se pkt. 4.4) Hjertebank Takykardi Atrieflimmer Angina pectoris	Ventrikulær takarytmier Synkope (dvs. akutt og kort varig tap av bevissthet)	Uspesifisert arytmier Torsade de Pointes (se pkt 4.4) Hjertestans (se pkt 4.4)	Kounis syndrom
Vaskulære tilstander **		Vasodilatasjon	Hypertensjon Hypotensjon	Vaskulitt	
Luftveier, thorax og mediastinum		Dyspné (også astmatisk forhold)			
Mage- tarmkanalen	Kvalme Oppkast Gastrointestinale og mage smerter Diaré	Nedsatt appetitt og matinntak Forstoppelse Dyspepsi Flatulens Gastritt Økt amylase	Dysfagi Stomatitt Antibiotika assosiert kolitt (inkl. pseudomembranø s kolitt, i svært sjeldne tilfeller assosiert med livstruende		

			komplikasjoner, se pkt 4.4)		
Lever og galleveier	Økning i transaminaser	Nedsatt leverfunksjon (inkl. LDH økning) Økt bilirubin Økt gammaglutamyltransferase Økt alkalisk fosfatase	Gulsott Hepatitt (hovedsakelig kolestatisk)	Fulminant hepatitt, som potensielt kan føre til livstruende leversvikt (inkl. dødelige tilfeller, se pkt. 4.4)	
Hud og subkutant vev		Kløe Utslett Urtikaria Tørr hud		Bulløse hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (potensielt livstruende, se pkt. 4.4)	Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4), fiksert legemiddelutslett, fotosensitivitet, reaksjoner (se pkt. 4.4)
Muskel- og skjelettsystemet samt bindevev		Artralgi Myalgi	Senebetennelse (se pkt. 4.4) Muskelkrampe Muskelrykninger Muskel svakhet	Seneruptur (se pkt 4.4) Leddgikt Muskelstivhet Forverring av symptomer på myasthenia gravis (se pkt. 4.4)	Rabdomyolyse
Nyrer og urinveier		Dehydrering	Nedsatt nyrefunksjon (inkl. økning i BUN og kreatinin) Nyresvikt (se pkt. 4.4)		
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonssedet		Føler seg uvel (hovedsakelig asteni eller tretthet) Smertetilstander (inkl. smerter i ryggen, bryst, bekken og ekstremiteter) Svette	Ødem		

*Svært sjeldne tilfeller av langvarige (opptil måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige legemiddelreaksjoner som påvirker ulike og noen ganger flere systemorganklasser og sanser (inkludert bivirkninger som senebetennelse, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, gangforstyrrelser, nevropatier assosiert med parestesi og nevralgi, tretthet, psykiatriske symptomer (inkludert søvnforstyrrelser, angst, panikkanfall, depresjon og selvmordstanker), nedsatt konsentrasjon og hukommelse, og svekkelse av hørsel, syn, smak og lukt) har blitt rapportert i forbindelse med bruk av kinoloner og fluorokinoloner i noen tilfeller uavhengig av eksisterende risikofaktorer (se pkt 4.4).

**Tilfeller av aortaaneurisme og disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert dødelige), og av regurgitasjon/insuffisiens i noen av hjerteklaffene er rapportert hos pasienter som får fluorokinoloner (se pkt. 4.4).

Det har vært svært sjeldne tilfeller av følgende bivirkninger rapportert etter behandling med andre fluorokinoloner, som muligens også kan oppstå under behandling med moksifloksacin: økt intrakranielt trykk (inkludert pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalsemi, hemolytisk anemi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke mottiltak etter utilsiktet overdose anbefales. Ved overdosering bør symptomatisk behandling iverksettes. EKG-overvåking bør utføres på grunn av muligheten for forlengelse av QT-intervallet. Samtidig administrering av kull med en dose på 400 mg oral moksifloksacin vil redusere den systemiske tilgjengeligheten av legemidlet med mer enn 80 %. Bruk av kull tidlig under absorpsjon kan være nyttig for å forhindre kraftig økning i systemisk eksponering for moksifloksacin i tilfeller av oral overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kinoloner, fluorokinoloner, ATC-kode: J01MA14

Virkningsmekanisme

Moksifloksacin har *in vitro* aktivitet mot et flertall av gram-positive og gram-negative patogener.

Den baktericide effekten av moksifloksacin skyldes hemming av både type II topoisomerase (DNA-gyrase) og topoisomerase IV som kreves for replikasjon, transkripsjon og reparasjon av bakterie-DNA. Det ser ut til at C8-metoksy-gruppen bidrar til økt aktivitet og senker andelen resistente mutanter av gram-positive bakterier sammenlignet med C8-H-gruppen. Tilstedeværelsen av den store bicykloamingruppen i C-7-posisjonen beskytter mot aktiv efflux, assosiert med *norA*- eller *pmrA*-genene som forekommer i visse grampositive bakterier.

Farmakodynamiske studier har vist at moksifloksacin viser en konsentrasjonsavhengig drapshastighet. Minimum baktericide konsentrasjoner (MBC) ble funnet å være i området til minimum hemmende konsentrasjoner (MIC).

Effekt på tarmfloraen hos mennesker

Følgende endringer i tarmfloraen ble sett hos friske frivillige forsøkspersoner etter oral administrering av moksifloksacin: *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* og *Klebsiella spp.* ble redusert i likhet med de anaerobe *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* og

Peptostreptococcus spp.. For *Bacteroides fragilis* var det en økning. Disse endringene ble normalisert innen to uker.

Resistensmekanisme

Resistensmekanismer som inaktiverer penicilliner, cefalosporiner, aminoglykosider, makrolider og tetracykliner, interfererer ikke med den antibakterielle aktiviteten til moksifloksacin. Andre resistensmekanismer som permeabilitetsbarrierer (vanlig hos f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*) og effluxmekanismer kan også påvirke følsomheten for moksifloksacin.

In vitro-resistens mot moksifloksacin oppnås trinnvis gjennom mutasjoner i både type II topoisomerase (DNA-gyrase) og topoisomerase IV. Moksifloksacin er et dårlig substrat for aktive effluxmekanismer i gram-positive organismer.

Kryssresistens er observert med andre fluorokinoloner. Siden moksifloksacin hemmer både topoisomerase II og IV med lignende aktivitet i noen gram-positive bakterier, kan slike bakterier være resistente mot andre kinoloner, men følsomme for moksifloksacin.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Tolkningskriterier for MIC (minimum hemmende konsentrasjon) ved følsomhetstesting er fastsatt av The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for moksifloksacin og er oppført her:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologisk følsomhet

Forekomsten av ervervet resistens for visse stammer kan variere geografisk og over tid. Derfor er det ønskelig med informasjon om den lokale resistenssituasjon, særlig når alvorlige infeksjoner behandles. Hvis effekten, på grunn av den lokale resistenssituasjonen, er tvilsom, skal ekspertråd innhentes.

Vanligvis følsomme arter
<u>Aerobe Gram-positive mikro-organismer</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (methicillin-følsomme) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B) <i>Streptococcus milleri</i> gruppe* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> og <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppe A) <i>Streptococcus viridans</i> gruppe (<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>Aerobe gram-negative mikro-organismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobe mikro-organismer</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Andre” 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 der ervervet resistens kan være et problem
<u>Aerobe gram-positive mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *

<i>Enterococcus faecium</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistent) ⁺
<u>Aerobe gram-negative 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>Anaerobe mikroorganismer</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> *
<i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Organismer med iboende resistens
<u>Aerobe gram-negative mikroorganismer</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktivitet har blitt tilfredsstillende demonstrert i følsomme stammer i kliniske studier i godkjente kliniske indikasjoner.
[#] ESBL-produserende stammer er vanligvis resistente mot fluorokinoloner
⁺ Motstandsgrad > 50 % i ett eller flere land

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og biotilgjengelighet

Etter oral administrasjon absorberes moksifloksacin raskt og nesten fullstendig. Den absolutte biotilgjengeligheten utgjør omtrent 91 %.

Farmakokinetikken er lineær i området 50–800 mg enkeltdose og opp til en dose på 600 mg gitt én gang daglig over 10 dager. Etter administrering av en 400 mg oral dose nås en maksimal konsentrasjon på 3,1 mg/l innen 0,5-4 timer. C_{max} og C_{min} konsentrasjoner ved steady-state (400 mg én gang daglig) var henholdsvis 3,2 og 0,6 mg/l. Ved steady-state er eksponeringen innenfor doseringsintervallet ca. 30 % høyere enn etter den første dosen.

Distribusjon

Moksifloksacin distribueres raskt til ekstravaskulære vev; etter en dose på 400 mg observeres en AUC på 35 mg x h/l. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) er ca. 2 l/kg. *In vitro* og *ex vivo* studier påviste en konsentrasjonsuavhengig proteinbinding på ca. 40 – 42 %. Moksifloksacin er hovedsakelig bundet til serumalbumin.

Følgende C_{max}-konsentrasjoner (geometrisk gjennomsnitt) ble observert etter administrering av en enkelt oral dose på 400 mg moksifloksacin:

Vev	Konsentrasjon	Sted: Plasmaforhold
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0,75 – 1,3
Væske fra blemmer	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Bronkial slimhinne	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Alveolære makrofager	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Epitelvæske	20,7 mg/l	5 – 7
Maksillarsinus	7,5 mg/kg	2,0
Etmoidalsinus	8,2 mg/kg	2,1
Nesepolypper	9,1 mg/kg	2,6
Interstitiell væske	1,0 ² mg/l	0,8 – 1,4 ^{2,3}
Kvinnelige kjønnsorganer*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* intravenøs administrering av én enkelt 400 mg dose

¹ 10 timer etter administrering

² ubundet konsentrasjon

³ fra 3 timer til 36 timer etter dosering

⁴ ved slutten av infusjonen

Biotransformasjon

Moksifloksacin gjennomgår fase II-biotransformasjon og skilles ut via nyre- og galle-/fecesveier som uforandret legemiddel samt i form av en sulfatforbindelse (M1) og et glukuronid (M2). M1 og M2 er de eneste metabolittene som er relevante hos mennesker, og begge er mikrobiologisk inaktive.

I kliniske fase I- og *in vitro*-studier ble det ikke observert metabolske farmakokinetiske interaksjoner med andre legemidler som gjennomgikk fase I-biotransformasjon som involverer cytokrom P450-enzymmer. Det er ingen indikasjon på oksidativ metabolisme.

Eliminasjon

Moksifloksacin elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 12 timer. Total clearance etter en dose på 400 mg varierer fra 179 til 246 ml/min. Renal clearance utgjorde ca. 24 – 53 ml/min, noe som tyder på delvis tubulær reabsorpsjon av legemidlet.

Etter en dose på 400 mg, gjenfinnes i urin (ca. 19 % som uforandret legemiddel, ca. 2,5 % som M1 og ca. 14 % som M2) og i feces (ca. 25 % som uforandret legemiddel, ca. 36 % som M1, og intet som M2) totalt omtrent 96 %.

Samtidig administrering av moksifloksacin med ranitidin eller probenecid endret ikke renal clearance av modersubstansen.

Eldre og pasienter med lav kroppsvekt

Høyere plasmakonsentrasjoner er observert hos friske frivillige forsøkspersoner med lav kroppsvekt (f.eks. kvinner) samt hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til moksifloksacin er ikke signifikant forskjellige hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (inkludert kreatininclearance > 20 ml/min/1,73 m²). Ved nedsatt nyrefunksjon øker konsentrasjonen av M2-metabolitten (glukuronid) med opptil en faktor på 2,5 (med en kreatininclearance på < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunksjon

På grunnlag av de farmakokinetiske studiene som er utført så langt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A, B), er det ikke mulig å fastslå om det er noen forskjeller sammenlignet med friske frivillige forsøkspersoner. Nedsatt leverfunksjon var assosiert med høyere eksponering for M1 i plasma, mens eksponering for modersubstansen var sammenlignbar med eksponering hos friske frivillige. Det er utilstrekkelig erfaring med klinisk bruk av moksifloksacin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Virkning på det hematopoetiske systemet (liten reduksjon i antall erytrocytter og blodplater) ble sett hos rotter og aper. Som med andre kinoloner ble levertoksisitet (forhøyede leverenzymmer og vakuolær degenerasjon) sett hos rotter, aper og hunder. Hos aper oppsto CNS-toksisitet (kramper). Disse virkningene ble kun sett etter behandling med høye doser moksifloksacin eller etter langvarig behandling.

Moksifloksacin, som andre kinoloner, var genotoksisk i *in vitro*-tester med bakterier eller pattedyrceller. Siden disse virkninger kan forklares med en interaksjon med gyrasen i bakterier og - ved høyere konsentrasjoner - av en interaksjon med topoisomerasen II i pattedyrceller, kan det antas en terskelkonsentrasjon for genotoksisitet. I *in vivo*-tester ble det ikke funnet tegn på genotoksisitet til tross for at det ble brukt svært høye moksifloksacin-doser. Således kan en tilstrekkelig sikkerhetsmargin til den terapeutiske dosen hos mennesker gis. Moksifloksacin var ikke-karsinogen i en initieringsfremmende studie på rotter.

Mange kinoloner er fotoreaktive og kan indusere fototoksiske, fotomutagene og fotokarsinogene virkninger. I motsetning til dette ble moksifloksacin bevist å være uten fototoksiske og

fotogentoksiske egenskaper når det ble testet i et omfattende program med *in vitro* og *in vivo* studier. Andre kinoloner induerte effekter under de samme forholdene.

Ved høye konsentrasjoner er moksifloksacin en hemmer av den hurtige komponenten av den forsinkede likeretterkaliumstrømmen i hjertet og kan dermed forårsake forlengelse av QT-intervallet. Toksikologiske studier utført på hunder med orale doser på ≥ 90 mg/kg som førte til plasmakonsentrasjoner ≥ 16 mg/l vil førte til QT-forlengelser, men ingen arytmier. Først etter svært høy kumulativ intravenøs administrering av mer enn 50 ganger den humane dosen (> 300 mg/kg), som førte til plasmakonsentrasjoner på ≥ 200 mg/l (mer enn 40 ganger det terapeutiske nivået), ble det sett reversible, ikke-dødelige ventrikulære arytmier.

Kinoloner er kjent for å forårsake lesjoner i brusken i de viktigste diartrodieledene hos umodne dyr. Den laveste orale dosen av moksifloksacin som forårsaker leddtoksisitet hos unge hunder var fire ganger den maksimale anbefalte terapeutiske dosen på 400 mg (forutsatt 50 kg kroppsvekt) på mg/kg-basis, med plasmakonsentrasjoner to til tre ganger høyere enn de ved maksimal terapeutisk dose.

Toksisitetstester hos rotter og aper (gjentatt dosering opptil seks måneder) viste ingen indikasjoner på en okulotoksisk risiko. Høye orale doser (≥ 60 mg/kg) som fører til plasmakonsentrasjoner på ≥ 20 mg/l førte til endringer i elektroretinogrammet og i isolerte tilfeller atrofi av netthinnen hos hunder.

Reproduksjonsstudier utført på rotter, kaniner og aper indikerer at overføring av moksifloksacin i placenta forekommer. Studier på rotter (p.o. og i.v.) og aper (p.o.) viste ikke tegn på teratogenisitet eller svekkelse av fertilitet etter administrering av moksifloksacin. En liten økt forekomst av vertebrale og ribbensmisdannelser ble observert hos kaninfostre, men kun ved en dose (20 mg/kg i.v.) som var assosiert med alvorlig maternell toksisitet. Det var en økning i forekomsten av aborter hos aper og kaniner ved menneskelige terapeutiske plasmakonsentrasjoner. Hos rotter ble redusert fostervekt, økt prenatalt tap, noe økt svangerskapsvarighet og økt spontan aktivitet hos noen hann- og hunnavkom observert ved doser som var 63 ganger maksimal anbefalt dose på mg/kg-basis med plasmakonsentrasjoner, i området for den humane terapeutiske dosen.

Evaluerings av miljørisiko (environmental risk assessment, ERA)

Studier på evaluering av miljørisiko har vist at moksifloksacin kan utgjøre en risiko for overflatevann og for god funksjon av renseanlegg for kloakk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Stivelse, pregelatinisert
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert
Natriumlaurylsulfat
Natriumstearyl fumarat

Tablettdrasjering:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 4000
Talkum
Paraoransje aluminiumslakk (E110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av ugjennomsiktig OPA/ALU/PVC-folie/ALU-folie.
Ytterkartongen inneholder 2 blisterbrett med 7 tabletter (14 tabletter).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12
6710 Esbjerg V
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15799

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.12.2025

10. OPPDATERINGSDATO

17.08.2026