

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Moflaxa 400 mg/250 ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție perfuzabilă conține clorhidrat de moxifloxacină, echivalent cu moxifloxacină 1,6 mg.
Fiecare flacon a 250 ml soluție perfuzabilă conține clorhidrat de moxifloxacină, echivalent cu moxifloxacină 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

1 ml soluție perfuzabilă conține sodiu 0,14 mmol (3,2 mg)

250 ml soluție perfuzabilă conțin sodiu 35,3 mmol (811,9 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede de culoare verde-gălbuie, practic, fără particule vizibile.

pH: 5,5 – 6,5

Osmolalitate: 250 – 300 mosmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Moflaxa este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții:

- Pneumonie dobândită în comunitate (PDC)
- Infecții complicate cutanate și ale țesutului subcutanat (ICCTS).

Moxifloxacina trebuie utilizată numai când atunci când utilizarea altor medicamente antibacteriene, frecvent recomandate în tratamentul inițial al acestor infecții, este considerată inadecvată.

Trebuie luate în considerare ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 400 mg moxifloxacină administrată în perfuzie intravenoasă o dată pe zi.

Tratamentul intravenos inițial poate fi urmat de tratamentul cu comprimate filmate a 400 mg moxifloxacină, dacă este indicat din punct de vedere clinic.

În studiile clinice, majoritatea pacienților au trecut la terapia pe cale orală în decurs de 4 zile (PDC) sau 6 zile (ICCTS). Durata totală recomandată pentru tratamentul intravenos și oral este de 7 – 14 zile pentru PDC și 7 – 21 de zile pentru ICCTS.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă sau la pacienții cronici ce efectuează dializă, adică hemodializă și dializă peritoneală ambulatorie continuă (vezi pct. 5.2 pentru detalii suplimentare).

Pacienții cu insuficiență hepatică

Nu există suficiente date la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Pacienți vârstnici și pacienți cu greutate corporală mică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici și la cei subponderali.

Copii și adolescenți

Moxifloxacina este contraindicată la copiii și adolescenții aflați în faza de creștere. Siguranța și eficacitatea administrării moxifloxacinei la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă; perfuzie cu viteză constantă, timp de 60 minute (vezi și pct. 4.4).

Dacă se recomandă, soluția perfuzabilă poate fi administrată printr-un tub în T, împreună cu soluțiile perfuzabile compatibile (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la moxifloxacină, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la alte chinolone.
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).
- Pacienți cu vârstă sub 18 ani.
- Pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor/afecțiuni înrudite, asociate tratamentului cu chinolone.

Atât în studiile nonclinice cât și la om, au fost observate modificări ale electrocardiogramei ca urmare a expunerii la moxifloxacină, sub forma prelungirii intervalului QT. Prin urmare, din motive de siguranță în utilizare, moxifloxacina este contraindicată pacienților cu:

- Prelungire a intervalului QT congenitală sau dobândită diagnosticată
- Tulburări electrolitice, în special hipokaliemie necorectată.
- Bradicardie relevantă clinic.

- Insuficiență cardiacă relevantă clinic, cu reducere a fracției de ejeecție a ventriculului stâng
- Antecedente de aritmii simptomatice.

Moxifloxacina nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente care determină prelungirea intervalului QT (vezi și pct. 4.5).

Din cauza datelor clinice limitate, moxifloxacina este, de asemenea, contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică (Child Pugh C) și la pacienții cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor de 5 ori față de valorile normale.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea moxifloxacinei trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). Tratamentul acestor pacienți cu moxifloxacină trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (vezi și pct. 4.3).

Beneficiul tratamentului cu moxifloxacină, în special în cazul infecțiilor cu grad redus de severitate trebuie evaluat luând în considerare informațiile prezentate la punctul cu privire la atenționări și precauții.

Prelungire a intervalului QTc și condițiile clinice cu potențial QTc prelungit

S-a demonstrat că, la anumiți pacienți, moxifloxacina prelungeste intervalul QT pe electrocardiogramă. Prelungirea intervalului QT poate crește cu creșterea concentrațiilor plasmaticice din cauza perfuziei intravenoase rapide. De aceea, durata recomandată de perfuzare de 60 minute, nu trebuie să fie scurtată și, doza recomandată de 400 mg o dată pe zi, nu trebuie depășită. Pentru detalii suplimentare vezi mai jos și, de asemenea, la pct. 4.3 și 4.5.

Tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt dacă în timpul terapiei apar semne sau simptome care pot fi asociate cu aritmia cardiacă, cu sau fără modificări ale ECG.

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu orice afecțiune predispozantă la aritmii cardiace (de exemplu ischemie miocardică acută), deoarece pot prezenta un risc crescut pentru dezvoltarea de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) și stop cardiac. Vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.5.

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care utilizează medicamente care pot reduce concentrațiile serice de potasiu. Vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.5.

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții aflați sub medicație care poate induce bradicardie semnificativă clinic. Vezi, de asemenea, pct. 4.3.

Femeile și pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele medicamentelor care prelungesc intervalul QTc, cum este moxifloxacina, de aceea sunt necesare precauții speciale.

Hipersensibilitate/reacții alergice

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate și reacții alergice la fluorochinolone, inclusiv moxifloxacina, după prima administrare. Reacțiile anafilactice pot evolua până la șoc care poate pune viața în pericol, chiar după prima administrare. În aceste cazuri cu manifestări clinice de reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și inițiat tratamentul adecvat (de exemplu tratamentul șocului).

Afecțiuni hepatice severe

Au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă legate de administrarea moxifloxacină, care pot determina insuficiență hepatică (inclusiv cazuri letale) (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului înainte de continuarea tratamentului dacă apar semne și simptome de hepatită fulminantă, cum sunt astenia cu evoluție rapidă asociată cu icter, urină închisă la culoare, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică.

Trebuie efectuate teste și investigații ale funcției hepatice dacă apar semne de disfuncție hepatică.

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (RCAS), inclusiv necroliză epidermică toxică (NET: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindrom Stevens Johnson (SJS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate în cazul utilizării de moxifloxacină (vezi pct. 4.8). În momentul prescripției, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea de moxifloxacină trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, TEN sau AGEP, în cazul utilizării de moxifloxacină, tratamentul cu moxifloxacină nu trebuie reinițiat la acest pacient în niciun moment.

Pacienți cu predispoziție la crize convulsive

Chinolonele au potențial convulsivant. Tratamentul cu moxifloxacină trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări ale sistemului nervos central (SNC) sau în prezența altor factori de risc care pot să predisună la convulsii sau care scad pragul convulsivant. În caz de convulsii, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și trebuie instituite măsurile corespunzătoare.

Reacții adverse grave la medicament, prelungite, invalidante și posibil ireversibile

La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârsta acestora și de factorii de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (care persistă timp de luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Administrarea moxifloxacină trebuie oprită imediat la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

Neuropatie periferică

Au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzo-motorie constând în parestezie, hipoestezie, diestezie sau slăbiciuni, la pacienții care au fost tratați cu chinolone și fluorochinolone. Pacienții aflați sub tratament cu moxifloxacină trebuie sfătuiți să-și informeze medicul înainte de continuarea tratamentului dacă dezvoltă simptome de neuropatie cum sunt: durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, pentru a preveni evoluția spre o stare potențial ireversibilă (vezi pct. 4.8).

Reacții psihice

Pot să apară reacții psihice, chiar și după prima administrare de chinolone, inclusiv moxifloxacină. În cazuri foarte rare, depresiile sau reacțiile psihotice au progresat la gânduri de suicid și comportament de autoagresiune, cum sunt încercările de suicid (vezi pct. 4.8). În eventualitatea în care un pacient dezvoltă astfel de reacții, moxifloxacină trebuie întreruptă și trebuie instituite măsuri corespunzătoare. Se recomandă precauție dacă moxifloxacină trebuie utilizată la pacienți psihotici sau pacienți cu afecțiuni psihice în antecedente.

Diaree asociată cu antibioticele, inclusiv colită

Au fost raportate cazuri de diaree și colită asociate cu antibioticele, inclusiv colită pseudomembranoasă și diaree cu *Clostridium difficile* la utilizarea antibioticelor cu un spectru larg, inclusiv moxifloxacină; manifestările pot varia de la diaree ușoară la colită letală. Prin urmare, este important să se ia în

considerare acest diagnostic la pacienți care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea moxifloxacinii. Dacă diareea sau colita asociate antibioticelor este suspectată sau confirmată, trebuie întrerupt tratamentul curent cu medicamente antibacteriene, inclusiv moxifloxacină și trebuie inițiate imediat măsuri terapeutice adecvate. În plus, trebuie luate măsuri adecvate pentru controlul infecției, pentru a reduce riscul de transmitere. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate la pacienții care dezvoltă diaree gravă.

Pacienți cu miastenia gravis

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenia gravis deoarece simptomele pot fi agravate.

Tendinită și ruptură de tendon

Tendinita și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterale, pot apărea încă din primele 48 de ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluoroquinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și la câteva luni după întreruperea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organ solid și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată. La primul semn de tendinită (de exemplu tumefiere însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu moxifloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul(e) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu, imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

Disecție și aneurisme de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace

Conform studiilor epidemiologice, se raportează un risc crescut de disecție și aneurisme de aortă, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluoroquinolone. S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluoroquinolone (vezi pct. 4.8).

De aceea, fluoroquinolonele trebuie utilizate numai după o atentă evaluare beneficiu-risc și după evaluarea altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale de aneurism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la cei cu antecedente de diagnostic de aneurism și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care determină predispoziție pentru apariția

- atât a unui aneurism și a unei disecții de aortă, cât și a regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, precum sindrom Marfan sau sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Turner, boală Behcet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă) sau, în plus,
- aneurism și disecție de aortă (de exemplu, tulburări vasculare, precum arterită Takayasu sau arterită cu celule gigante, ateroscleroză diagnosticată sau sindrom Sjögren) sau, în plus,
- regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

De asemenea, riscul de disecție și aneurisme de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat unui medic din departamentul de urgență în cazul apariției bruște a unei dureri abdominale, toracice sau de spate.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în caz de dispnee acută, palpitații cardiace nou apărute sau apariție a unui edem la nivelul abdomenului sau al extremităților inferioare.

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienții vârstnici cu tulburări renale trebuie să folosească cu precauție moxifloxacină dacă nu pot susține un aport lichidian adecvat, deoarece deshidratarea poate mări riscul de insuficiență renală.

Tulburări de vedere

Dacă apar tulburări de vedere sau dacă apar orice reacții care afectează ochiul, trebuie informat imediat oftalmologul (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Disglucemie

Ca în cazul tuturor chinolonelor, au fost raportate tulburări ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemia cât și hiperglicemia (vezi pct. 4.8), de obicei la pacienții diabetici care primesc tratament concomitent cu un medicament hipoglicemiant oral (de exemplu, glibenclamidă) sau cu insulină. Au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. La pacienții cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei.

Prevenirea reacțiilor de fotosensibilizare

La unii pacienți, chinolonele pot să determine reacții de fotosensibilizare. Totuși, studiile au arătat că moxifloxacină prezintă un risc scăzut de apariție a fotosensibilizării. În timpul tratamentului cu moxifloxacină, pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la radiații UV și/sau la lumina solară puternică și timp îndelungat.

Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

Pacienții cu antecedente heredo-colaterale sau cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază sunt predispuși la apariția reacțiilor hemolitice în timpul tratamentului cu chinolone. De aceea, în cazul acestora, moxifloxacină trebuie administrată cu precauție.

Inflamarea țesutului peri-arterial

Soluția perfuzabilă de moxifloxacină este doar pentru administrare intravenoasă. Administrarea intraarterială trebuie evitată deoarece studii nonclinice au demonstrat inflamare tisulară peri-arterială după administrarea pe această cale.

Pacienți cu ICCTS speciale

Nu a fost stabilită eficacitatea moxifloxacinei în tratamentul arsurilor grave, fasceitelor și infecțiilor piciorului diabetic asociate cu osteomielită.

Interferențe cu testele biologice

Tratamentul cu moxifloxacină poate să determine rezultate fals negative în cazul culturilor de *Mycobacterium spp.* la pacienții care au luat recent moxifloxacină, prin suprimarea creșterii micobacteriilor.

Pacienți cu infecții cu SARM

Moxifloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (SARM). În cazul infecțiilor suspectate sau confirmate cauzate de SARM trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antibacterian corespunzător (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Din cauza reacțiilor adverse asupra cartilajelor animalelor tinere (vezi pct. 5.3), administrarea la copii și adolescenți < 18 ani este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Moflaxa conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 812 mg la 250 ml soluție, echivalent cu 40,6% din doza zilnică maximă recomandată de OMS la adult, de 2 g sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu poate fi exclus un efect adițional al prelungirii intervalului QT prin asocierea moxifloxacinei cu alte medicamente ce prelungesc intervalul QTc. Acest efect poate duce la creșterea riscului de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor. Prin urmare, asocierea moxifloxacinei cu următoarele

medicamente este contraindicată (vezi, de asemenea, pct.4.3):

- antiaritmice clasa IA (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- antiaritmice clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- antipsihotice (de exemplu, fenotiazine, pimozidă, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- medicamente antidepresive triciclice
- unele antimicrobiene (saquinavir, sparfloxacină, eritromicină i.v., pentamidină, antimalarice - în special halofantrină)
- anumite antihistaminice (terfenadină, astemizol, mizolastină)
- alte medicamente (cisapridă, vincamină i.v., bepridil, difemanil).

Moxifloxacina trebuie utilizată cu prudență la pacienții în tratament cu medicamente care pot reduce concentrația de potasiu (de exemplu diuretice tiazidice sau de ansă, clisme sau laxative [la doze mari], corticosteroizi, amfotericină B) sau medicamente asociate cu bradicardie semnificativă clinic.

După administrarea de doze repetate la voluntari sănătoși, moxifloxacina a crescut C_{max} a digoxinei cu aproximativ 30%, fără afectarea ASC sau a valorilor de echilibru. Nu sunt necesare precauții la asocierea cu digoxina.

În studiile realizate la voluntari cu diabet zaharat, administrarea orală concomitentă a moxifloxacinei cu glibenclamidul a determinat o scădere cu aproximativ 21% a concentrației plasmatice maxime a glibenclamidei. Asocierea glibenclamidei și moxifloxacinei poate, teoretic, să determine o hiperglicemie ușoară și tranzitorie. Totuși, modificările farmacocinetice observate la glibenclamidă nu au determinat modificări ale parametrilor farmacodinamici (glicemie, insulinemie). De aceea, nu a fost observată nici o interacțiune clinic semnificativă între moxifloxacină și glibenclamidă.

Modificări ale INR (International Normalised Ratio)

A fost raportat un mare număr de cazuri demonstrând o creștere a activității anticoagulantelor orale la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antibacteriene, în special fluoroquinolone, macrolide, tetraciline, cotrimoxazol și anumite cefalosporine. Factorii de risc par a fi afecțiunile infecțioase și inflamatorii, vârsta și starea generală a pacientului. În aceste situații, este dificil de evaluat dacă infecția sau tratamentul determină modificări ale INR (International Normalised Ratio). O măsură de precauție este monitorizarea mai frecventă a INR. Dacă este necesar, administrarea dozelor de anticoagulant oral trebuie să fie ajustată corespunzător.

Studiile clinice nu au demonstrat interacțiuni după administrarea concomitentă a moxifloxacinei cu: ranitidină, probenecid, contraceptive orale, suplimente de calciu, morfină administrată parenteral, teofilină, ciclosporină sau itraconazol.

Studiile *in vitro* cu enzimele citocromului uman P 450 susțin aceste rezultate. Având în vedere aceste rezultate, este puțin probabilă o interacțiune metabolică prin intermediul enzimelor citocromului P 450.

Interacțiuni cu alimentele

Moxifloxacina nu prezintă interacțiuni semnificative clinic cu alimentele, inclusiv produsele lactate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța moxifloxacinii în timpul sarcinii la om nu a fost evaluată. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct.5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Din cauza riscului observat experimental al efectului dăunător al fluorochinolonei asupra cartilajului de creștere la animalele imature și leziunilor reversibile la nivelul articulațiilor descrise la copiii tratați cu anumite fluorochinolone, moxifloxacina nu trebuie utilizată la femeile gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu există date disponibile în perioada de lactație sau la femei care alăptează. Datele nonclinice indică faptul că mici cantități de moxifloxacină sunt excretate în laptele matern. În absența datelor la om și din cauza riscului observat experimental al efectului dăunător al fluorochinolonei asupra cartilajului de creștere la animalele imature, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu moxifloxacină (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele moxifloxacinii asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, fluorochinolonele, inclusiv moxifloxacina, pot provoca o scădere a capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită reacțiilor la nivelul SNC (de exemplu amețeală, pierdere temporară a vederii instalată brusc, vezi pct. 4.8) sau pierderea acută și de scurtă durată a conștienței (sincopă, vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să evalueze modul în care reacționează la moxifloxacină înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în toate studiile clinice efectuate cu moxifloxacină 400 mg administrată oral sau intravenos (numai intravenos, secvențial [i.v./oral] și administrare orală) și din rapoartele după punerea pe piață, enumerate în funcție de frecvența de apariție sunt prezentate mai jos.

Cu excepția greței și a diareei, toate reacțiile adverse au fost observate cu o frecvență mai mică de 3%.

Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității și sunt clasificate în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$);
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$);
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$).
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
---	------------------	----------------------------	-------------	--------------------	---------------------------------

Infecții și infestări	Suprainfecții cauzate de bacterii rezistente sau fungi, de exemplu, candidoză orală și vaginală				
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, trombocitemie, eozinofilie, prelungirea timpului de protrombină / INR crescut		Valori crescute ale protrombinei / INR scăzut, agranulocitoză, pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi pct. 4.4)	Anafilaxie incluzând șoc, ce poate pune viața în pericol în cazuri foarte rare (vezi pct. 4.4), edem alergic/angioedem (incluzând edemul laringian cu potențial de a pune viața în pericol, vezi pct 4.4)		
Tulburări endocrine				Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperlipidemie	Hiperglicemie, hiperuricemie	Hipoglicemie, comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)	

Tulburări psihice*		Reacții de anxietate, hiperactivitate psihomotorie/ agitație	Labilitate emoțională, depresie (în cazuri foarte rare, poate ajunge la comportament de autovătămare, cum sunt ideile suicidare/gânduri sau tentative de suicid, vezi pct.4.4), halucinații, delir	Depersonalizare, reacții psihotice, (pot ajunge la comportament de autovătămare, cum sunt ideile suicidare/gânduri sau tentative de suicid, vezi pct. 4.4)	
Tulburări ale sistemului nervos*	Cefalee, amețeli	Parestezie și disestezie, tulburări de gust (inclusiv ageuzie, în cazuri foarte rare), confuzie și dezorientare, tulburări ale somnului (predominant insomnie), tremor, vertij, somnolență	Hipoestezie, tulburări de miros (inclusiv anosmie), vise anormale, tulburări de coordonare (inclusiv tulburări de mers în special din cauza amețelilor sau vertijului), crize convulsive, inclusiv Grand mal (vezi pct. 4.4.), tulburări de atenție, tulburări de vorbire, amnezie, neuropatie periferică și polineuropatie	Hiperestezie	
Tulburări oculare*		Tulburări de vedere, incluzând diplopie și vedere încețoșată (ca urmare a unor reacții la nivelul sistemului nervos central, vezi pct. 4.4)	Fotofobie	Pierderea temporară a vederii (ca urmare a unor reacții la nivelul SNC, vezi pct. 4.4 și 4.7), uveită și transiluminare iridiană bilaterală acută (vezi pct. 4.4)	
Tulburări acustice și vestibulare*			Tinitus, tulburări ale auzului, inclusiv surditate (de obicei reversibile)		
Tulburări cardiace**	Prelungire a intervalului QT la pacienți cu hipokaliemie (vezi pct.4.3 și 4.4)	Prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.4), palpitații, tahicardie, fibrilație atrială, angină pectorală	Tahiaritmii ventriculare, sincopă (de exemplu, pierderea acută și de scurtă durată a conștienței)	Aritmii ventriculare nespecificate, torsada vârfurilor (vezi pct. 4,4), stop cardiac (vezi pct. 4.4)	

Tulburări vasculare**		Vasodilatație	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și		Dispnee (inclusiv manifestările de astm bronșic)			
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, durere abdominală și gastrointestinală, diaree	Scăderea apetitului și a aportului alimentar, constipație, dispepsie, flatulență, gastrită, creșterea amilazemiei	Disfagie, stomatită, colită asociată utilizării de antibiotice (inclusiv colită pseudomembranoasă, în foarte rare cazuri asociată cu complicații potențial letale, vezi pct. 4.4)		
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	Insuficiență hepatică (inclusiv creștere a concentrației plasmatice a LDH), creșteri ale bilirubinemiei sau ale concentrației plasmatice a gamma- GT, creștere concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline	Icter, hepatită (predominant colestatică)	Hepatită fulminantă cu potențial de evoluție spre insuficiență hepatică cu risc vital (inclusiv cazuri letale, vezi pct. 4.4)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, xerodermie		Reacții cutanate veziculare de tip sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (cu risc letal, vezi pct. 4.4)	Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*		Artralgiile, mialgiile	Tendinită (vezi pct. 4.4), crampe musculare, spasme musculare, slăbiciune musculară	Ruptură de tendon (vezi pct. 4.4), artrită, rigiditate musculară, exacerbarea simptomelor de miastenie gravis (vezi pct. 4.4)	Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Deshidratare	Insuficiență renală (inclusiv creștere a ureei și creatininemiei), insuficiență renală (vezi pct. 4.4).		

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Reacții la locul de injecție și perfuzie	Senzație de rău (predominant astenie sau fatigabilitate), manifestări dureroase (inclusiv dureri de spate, toracice, pelvine și ale extremităților), transpirație	Edem		
---	--	---	------	--	--

*Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri, (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, afectare a memoriei, tulburări ale somnului și afectare a auzului, vederii, gustului și mirosului), în asociere cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

**S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace, la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.4).

Următoarele reacții adverse au o frecvență mai mare de apariție la pacienții cărora li se administrează moxifloxacină intravenos, cu sau fără tratament oral ulterior:

Frecvente: Creșterea valorii serice a gama-glutamyltransferazei;

Mai puțin frecvente: Tahiaritmii ventriculare, hipotensiune arterială, edem, colită asociată administrării antibioticelor (incluzând colită pseudo-membranoasă, în cazuri foarte rare asociată cu complicații care pot pune viața în pericol, vezi pct. 4.4), convulsii incluzând convulsii de tip grand mal (vezi pct. 4.4), halucinații, afectare renală (incluzând creșterea valorilor serice ale ureei și creatininei), insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri foarte rare ale următoarelor reacții adverse după tratamentul cu alte fluorochinolone, care pot, de asemenea, să apară în timpul tratamentului cu moxifloxacină: presiune intracraniană crescută (inclusiv pseudotumor cerebri), hipernatremie, hipercalcemie, anemie hemolitică, reacții de fotosensibilizare (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se recomandă măsuri specifice după supradozajul accidental. Se recomandă inițierea tratamentului simptomatic general. Monitorizarea EKG trebuie întreprinsă datorită posibilității de prelungire al intervalului QT. Administrarea concomitentă a cărbunelui activat cu 400 mg moxifloxacină oral va scădea biodisponibilitatea sistemică a medicamentului cu mai mult de 80%. Administrarea cărbunelui activat la

scurt timp după inițierea absorbției poate fi utilă pentru prevenirea creșterii excesive a expunerii sistemice la moxifloxacină în cazurile de supradozaj oral.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, chinolone antibacteriene, codul ATC: J01MA14

Mecanism de acțiune

Moxifloxacină inhibă acțiunea topoizomerazelor tip II (ADN-giraza și topoizomeraza IV) bacteriene, care sunt necesare pentru replicarea, transcrierea și refacerea ADN-ului bacterian.

Farmacocinetică/farmacodinamie

Fluorochinolonele au acțiune bactericidă dependentă de concentrația plasmatică. Studiile farmacodinamice efectuate cu fluorochinolone în modelele de infecții la animale și în studiile clinice la om indică principalul determinant al eficacității ca fiind raportul ASC24/CMI.

Mecanism de rezistență

Rezistența la fluorochinolone este dobândită prin mutații ale ADN girazei și topoizomerazei IV. Alte mecanisme ale rezistenței bacteriene pot include supra-exprimarea pompelor de eflux, impermeabilitatea membranei bacteriene la fluorochinolone, protecția ADN girazei protein-mediată. Este posibilă rezistența încrucișată a moxifloxacinei cu alte fluorochinolone.

Acțiunea moxifloxacinei nu este afectată de mecanismul de rezistență care este specific medicamentelor antibacteriene din celelalte clase.

Date cu privire la susceptibilitate obținute *in vitro*

Valori critice EUCAST pentru valorile concentrației minime inhibitorii (CMI) și difuziei disc pentru moxifloxacină (01.01.2015):

Microorganism	Sensibil	Rezistent
<i>Staphylococcus spp,</i>	≤ 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 Groups A, B, C, G</i>	≤ 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
Valori critice fără legătură cu specia*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Valorile critice fără legătură cu specia au fost determinate în principal pe baza datelor farmacocinetice / farmacodinamice și sunt independente de distribuția CMI pentru o specie anume. Sunt utilizate numai la specii cărora nu li s-au determinat valorile critice dependente de specie și nu se utilizează la specii ale căror criterii de interpretare urmează să fie determinate.

Susceptibilitatea microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate să varieze geografic și în timp pentru anumite specii, fiind de dorit informațiile locale privind rezistența, mai ales în tratamentul infecțiilor severe. În funcție de necesități, trebuie solicitată opinia experților în cazurile în care prevalența rezistenței este de natură să pună sub semnul întrebării utilitatea antibioticului cel puțin în unele tipuri de infecții.

<i>Specii obișnuit sensibile</i>
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (grup B) Grupa <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> și <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (grup A) <i>Streptococcus viridans</i> group (<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>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Prevotella</i> spp.*
<u>„Alte” microorganismele</u> <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<i>Specii la care rezistența dobândită poate constitui o problemă</i>
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
<i>Microorganismele cu rezistență naturală</i>
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

*Activitatea a fost satisfăcător demonstrată pe tulpinile sensibile din studiile clinice.

†*S. aureus* rezistent la meticilină are o probabilitate mai mare de a prezenta rezistență la fluorochinolone.

S-a raportat o rată de rezistență la moxifloxacină a *S. aureus* rezistent la meticilină > 50%.

#Tulpinile care produc BLSE (beta-lactamaze cu spectru extins) sunt, în mod normal, rezistente la fluorochinolone.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

După o oră de perfuzare intravenoasă a unei doze unice de 400 mg, au fost observate concentrații plasmatiche maxime de aproximativ 4,1 mg/l la sfârșitul perfuziei, corespunzând la o creștere medie de aproximativ 26% în comparație cu cele observate după administrarea orală (3,1 mg/ml). Valoarea ASC de aproximativ 39 mg·ora/l după administrare intravenoasă este doar puțin mai mare decât cea observată după administrare orală (35 mg·ora/l), în concordanță cu biodisponibilitatea absolută de aproximativ 91%.

La pacienți, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă sau sex în cazul administrării intravenoase a moxifloxacinei.

Farmacocinetica este liniară pentru intervalul 50–1200 mg în doză orală unică, până la 600 mg în doză intravenoasă unică și până la 600 mg o dată pe zi timp de 10 zile.

Distribuție

Moxifloxacina este distribuită rapid în spațiile extravasculare. La starea de echilibru, volumul de distribuție (V_{ss}) este de aproximativ 2 l/kg. Experimentele *in vitro* și *ex vivo* au arătat o legare de proteine de aproximativ 40-42%, independent de concentrația medicamentului. Moxifloxacina este legată îndeosebi de albumina serică.

Concentrații maxime (medii geometrice) de 5,4 mg/kg și 20,7 mg/l au fost atinse în mucoasa bronșică respectiv în lichidul care tapetează epiteliul alveolelor pulmonare, la 2,2 ore după administrarea unei doze orale. Concentrația maximă corespunzătoare în macrofagele alveolare a fost de 56,7 mg/kg. A fost observată o concentrație de 1,75 mg/l în lichidul vezicular, la 10 ore după administrarea unei doze intravenoase. În lichidul interstițial au fost determinate profiluri ale concentrației în funcție de timp similare celor din plasmă, concentrația maximă pentru fracțiunea nelegată a fost de 1 mg/l (medie geometrică) la aproximativ 1,8 ore după administrarea intravenoasă.

Metabolizare

Moxifloxacina suferă biotransformare de fază II și este excretată pe cale renală (aproximativ 40%) și biliară/materii fecale (aproximativ 60%) ca medicament nemetabolizat precum și sub forma unui compus sulfo- (M1) și glucuronoconjugat (M2). M1 și M2 sunt singurii metaboliți semnificativi la om, ambii fiind microbiologic inactivi.

În studii clinice de fază I și în studiile *in vitro* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice metabolice cu alte medicamente care suferă o biotransformare de fază I implicând enzimele citocromului P450. Nu sunt dovezi de metabolizare oxidativă.

Eliminare

Moxifloxacina este eliminată din plasmă cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică de aproximativ 12 ore. Valoarea medie a clearance-ului total aparent după o doză de 400 mg este cuprinsă în intervalul 179-246 ml/min. După o doză de 400 mg administrată prin perfuzie intravenoasă, recuperarea din urină a medicamentului nemetabolizat a fost de aproximativ 22%, iar din materiile fecale de aproximativ 26%. Recuperarea dozei (medicament nemetabolizat și metaboliți) a totalizat aproximativ 98% după administrarea intravenoasă a medicamentului. Clearance-ul renal este cuprins între 24 - 53 ml/min, sugerând o reabsorbție tubulară parțială a medicamentului. Administrarea concomitentă a moxifloxacinei cu ranitidină sau probenecid nu a modificat clearance-ul renal al medicamentului.

Insuficiență renală

Proprietățile farmacocinetice ale moxifloxacinei nu diferă semnificativ la pacienții cu insuficiență renală (inclusiv clearance al creatininei > 20 ml/min/1,73 m²). O dată cu scăderea funcției renale, concentrațiile de metabolit M2 (glucuronoconjugat) cresc până la de 2,5 ori (cu un clearance al creatininei < 30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Pe baza studiilor farmacocinetice efectuate până în prezent la pacienții cu insuficiență hepatică (Child Pugh A, B), nu se poate determina dacă există diferențe față de voluntarii sănătoși. Insuficiența hepatică a fost asociată cu expunere mai mare la M1 în plasmă, în timp ce expunerea la medicamentul netransformat a fost comparabilă cu cea de la voluntarii sănătoși. Nu există suficientă experiență clinică privind utilizarea moxifloxacinei la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii convenționale cu administrare de doze repetate, moxifloxacina a demonstrat toxicitate hepatică și hematologică la rozătoare și nerozătoare. La maimuțe au fost observate efecte toxice asupra SNC. Aceste efecte au survenit după administrarea de doze mari de moxifloxacină sau după un tratament îndelungat.

La câine, dozele orale mari (≥ 60 mg/kg) au condus la concentrații plasmatice ≥ 20 mg/l și au determinat modificări ale electroretinogramei și, în cazuri izolate, atrofia retinei.

După administrare intravenoasă, datele privind toxicitatea sistemică au fost mai pronunțate atunci când moxifloxacina a fost administrată prin injectare în bolus (45 mg/kg), dar nu au fost observate când moxifloxacina (40 mg/kg) a fost administrată prin perfuzare lentă timp de 50 minute.

După injectarea intra-arterială au fost observate modificări inflamatorii implicând țesutul moale periarterial, sugerând că administrarea intra-arterială a moxifloxacinei trebuie evitată.

Moxifloxacina a fost genotoxică în testele *in vitro* utilizând bacterii sau celule de la mamifere. Prin testele *in vivo*, nu s-a evidențiat genotoxicitate chiar dacă s-au utilizat doze foarte mari de moxifloxacină. Moxifloxacina a fost necarcinogenă, într-un studiu de inițiere/promovare la șobolan.

In vitro, moxifloxacina a demonstrat proprietăți electrofiziologice cardiace care pot determina prelungirea intervalului QT chiar și la concentrații mari.

După administrarea intravenoasă a moxifloxacinei la câine (30 mg/kg perfuzate timp de 15 minute, 30 minute sau 60 minute) gradul prelungirii intervalului QT a fost determinat net de durata perfuzării, adică, cu cât este mai scurt timpul de perfuzare cu atât este mai pronunțată prelungirea intervalului QT. Nu s-a constatat o prelungire a intervalului QT când o doză de 30 mg/kg a fost perfuzată timp de 60 minute.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolan, iepure și maimuță arată că moxifloxacina

traversează placenta. Studii la șobolan (per os și intravenos) și maimuță (per os) nu au evidențiat teratogenitate sau afectare a fertilității după administrarea moxifloxacinii. O incidență ușor crescută a malformațiilor vertebrelor și coastelor a fost observată la fetele de iepure dar numai la o doză de 20 mg/kg i.v. care a fost asociată cu toxicitate maternă severă. A fost constatată o creștere a incidenței avorturilor la maimuță și iepure la concentrațiile plasmatice terapeutice la om.

Chinolonele, inclusiv moxifloxacină, sunt cunoscute ca fiind cauzatoare de leziuni la nivelul cartilajelor articulațiilor majore diartrodiale la animalele imature.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Lactat de sodiu, soluție
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Următoarele soluții sunt incompatibile cu moxifloxacină soluție perfuzabilă:

Soluțiile de clorură de sodiu 100 mg/ml (10%) și 200 mg/ml (20%).
Soluțiile de bicarbonat de sodiu 42 mg/ml (4,2%) și 84 mg/ml (8,4%).

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioadă de valabilitate

5 ani.

A se utiliza imediat după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră (tip II) cu dop din cauciuc clorobutilic/butilic acoperit cu film din etilen tetrafluoretilenă, capac din aluminiu prevăzut cu fila de plastic detașabilă. Fiecare flacon conține soluție perfuzabilă 250 ml.

Sunt disponibile cutii cu 1, 5 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament este destinat unei singure administrări. Orice cantitate rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Soluția perfuzabilă moxifloxacină 400 mg/250 ml s-a dovedit compatibilă cu următoarele soluții

perfuzabile:

- apă pentru preparate injectabile;
- clorură de sodiu 0,9%;
- clorură de sodiu 1 M (1 mol/l);
- soluție de glucoză 50 mg/ml, 100 mg/ml, 400 mg/ml (5%, 10% sau 40%);
- xilitol 200 mg/ml (20%);
- soluție Ringer , soluție Ringer lactat, soluție Hartmann.

Moxifloxacina soluție perfuzabilă nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente.

Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluția conține particule vizibile sau este tulbure.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12744/2019/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Aprilie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024