

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Moxifloxacină VIOSER 400 mg/250 ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 flacon de 250 ml conține moxifloxacină 400 mg (sub formă de clorhidrat).
1 ml conține clorhidrat de moxifloxacină 1,745 mg.

Excipient cu efect cunoscut: 250 ml de soluție perfuzabilă conțin sodiu 678,6 mg (29,52 mmol).
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă
Soluție limpede, de culoare galbenă cu pH 4,4-4,6, fără particule vizibile
Osmolalitate: 270 - 320 mOsm / kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Moxifloxacină VIOSER 400 mg/250 ml soluție perfuzabilă, este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene:

- pneumonie dobândită în comunitate (PDC)
- infecții complicate cutanate și ale țesutului subcutanat (ICCTS)

Moxifloxacină trebuie utilizată numai atunci când este considerată inadecvată utilizarea altor antibiotice, care sunt recomandate de obicei pentru tratamentul inițial al acestor infecții.

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,

În studii clinice, majoritatea pacienților au fost transferați la tratamentul oral 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 zile pentru ICCTS.

Insuficiența renală/hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă sau la pacienții dializați cronic, adică, hemodializați sau cu dializă peritoneală ambulatorie continuă (vezi pct. 5.2 pentru detalii suplimentare).

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

Alte grupe speciale de pacienți

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

Copii și adolescenți

Moxifloxacina este contraindicată la copii și adolescenți în perioada de creștere. Eficacitatea și siguranța administrării moxifloxacinei la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

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

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

4.3 Contraindicații

-

Hipersensibilitate la moxifloxacină, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

- Pacienți cu vârsta sub 18 ani.

- Pacienți cu antecedente de afecțiuni ale tendoanelor/tulburări determinate de administrarea chinolonei. Atât în testele non-clinice cât și la om, după expunerea la moxifloxacină, au fost observate modificări ale electrocardiografelei constând în prelungirea intervalului QT. Din motive de siguranță a administrării, moxifloxacina este contraindicată la pacienții cu:

- prelungire congenitală sau dobândită a intervalului QT

- tulburări ale electroliților, în special hipokaliemie necorectată

- bradicardie clinic semnificativă

- insuficiență cardiacă semnificativă clinic cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă

- antecedente de aritmii simptomatice.

Moxifloxacina nu trebuie administrată în asociere cu alte medicamente care determină prelungirea intervalului QT (vezi 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 fluoroquinolone (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, mai ales în infecțiile cu grad scăzut de severitate, trebuie evaluat în raport la informațiile prezentate în secțiunea privind atenționările și precauțiile.

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.

Prelungirea intervalului QTc și prelungirea QTc potențial legată de modificările clinice

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

Administrarea de moxifloxacină trebuie întreruptă dacă în timpul tratamentului apar semne sau simptome care pot fi asociate cu aritmia cardiacă, cu sau fără modificări ECG.

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

Moxifloxacină trebuie utilizată cu precauție la pacienții care utilizează medicamente care pot reduce potasemia. Vezi, de asemenea, pct. 4.3.

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

Hipersensibilitate/reacții alergice

Hipersensibilitatea și reacțiile alergice au fost raportate la fluorochinolone, inclusiv moxifloxacină, după prima administrare. Reacțiile anafilactice pot progresa spre un șoc care pune viața în pericol, chiar și după prima administrare. În cazurile de manifestări clinice de reacții severe de hipersensibilitate, administrarea de moxifloxacină trebuie întreruptă și inițiat tratamentul adecvat (de exemplu, tratamentul șocului).

Tulburări hepatice severe

Au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă legate de administrarea Moxifloxacină VIOSER, 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 (SCAR), inclusiv necroliza epidermică toxică (TEN: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindromul Stevens Johnson (SJS) și Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP), care ar putea pune viața în pericol sau ar putea fi letale, au fost raportate cu 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, 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, cu utilizarea de moxifloxacină, tratamentul cu moxifloxacină nu trebuie reinițiat la acest pacient în niciun moment.

Pacienți cu predispoziție la convulsii

Chinolonele sunt cunoscute ca declanșatoare de convulsii. Trebuie administrate cu precauție la pacienții cu tulburări ale SNC sau în prezența altor factori de risc care pot predispuce la convulsii sau care scad pragul de declanșare a acestora. În caz de convulsii, tratamentul cu moxifloxacină trebuie întrerupt și trebuie instituite măsurile corespunzătoare

Neuropatie periferică

Cazurile de polineuropatie senzorială sau senzorial motorie care determină parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune au fost raportate la pacienții tratați cu chinolone, inclusiv moxifloxacină. Pacienții tratați cu moxifloxacină trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care se dezvoltă simptomele de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, în scopul de a preveni dezvoltarea unei stări potențial ireversibile (vezi pct 4.8).

Reacții psihiatrice

Pot apărea reacții psihiatrice, chiar și după prima administrare de fluorochinolone, inclusiv moxifloxacină. În cazuri foarte rare, depresiile sau reacțiile psihotice au progresat la gânduri de suicid și comportament de autoagresiune, cum ar fi 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 psihiatrice în antecedente.

Diaree asociată cu antibioticele, inclusiv colită

Diareea asociată cu antibiotice (DAA) și colita asociată cu antibiotic (CAA) au fost raportate la utilizarea de antibiotice cu spectru larg, inclusiv colită pseudomembranoasă și diaree asociată Clostridium difficile, a fost raportată la utilizarea antibioticelor cu spectru larg, inclusiv moxifloxacină și poate varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită care poate pune viața în pericol. Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienți care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea moxifloxacină. Dacă DAA sau CAA, 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 de control al infecției, pentru a reduce riscul de transmitere. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate la pacienți care dezvoltă diaree gravă.

Pacienți cu miastenie gravis

Moxifloxacină VIOSER trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenie gravis deoarece simptomele pot fi agravate.

Tendinite și rupturi de tendon

Tendinita și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterală, poate surveni în primele 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și timp de până la câteva luni de la oprirea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut 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, umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu moxifloxacină trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul (membrele) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu, prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi, dacă apar semne de tendinopatie.

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

Studiile epidemiologice raportează o creștere a riscului de anevrism și disecție de aorta, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și anevrisme 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. 4.8). Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale cunoscute de boală anevrismală ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni predispozante

- atât a la anevrism sau disecție de aorta, 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, boala Behcet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă) sau, în plus,
- anevrism 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 anevrisme de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În caz de dureri abdominale, toracice sau dorsalgii apărute brusc, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un serviciu de urgență.

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 este afectată vederea sau apar alte efecte asupra ochilor, trebuie solicitat imediat consult oftalmologic (vezi pct. 4.7 și 4.8)

Disglicemie

Ca în cazul tuturor fluorochinolonele, au fost raporate la utilizarea moxifloxacinei tulburări ale glucozei din sânge, incluzând atât hipoglicemie și hiperglicemie. La pacienții tratați cu moxifloxacină, disglicemia a apărut predominant la pacienții diabetici vârstnici care primesc tratament concomitent cu un agent oral hipoglicemiant (de exemplu sulfoniluree) sau insulină.

La pacienții cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei (vezi pct 4.8).

Prevenirea reacțiilor de fotosensibilizare

S-a constatat că chinolonele pot determina reacții de fotosensibilizare la pacienți. Totuși, studiile au arătat că moxifloxacină prezintă un risc scăzut de inducere a fotosensibilizării. Cu toate acestea, pacienții trebuie sfătuiți să evite, pe parcursul tratamentului cu moxifloxacină, expunerea atât la radiații UV, cât și la lumina solară puternică și/sau pe timp îndelungat.

Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

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

Inflamarea țesutului peri-arterial

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

Pacienți cu cSSSI speciale

Nu a fost stabilită eficacitatea moxifloxacinei în tratamentul infecțiilor arsurilor grave, fasciitelor și infecțiilor piciorului diabetic asociat cu osteomieliță.

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține 678,6 mg sodiu (aproximativ 29,52 mmol) per doză. Trebuie luat în considerare de pacienții care urmează o dietă controlată cu sodiu.

Interferențe cu testele biologice

Tratamentul cu moxifloxacină poate interfera cu testul culturilor de Mycobacterium spp. prin suprimarea creșterii micobacteriilor, determinând rezultate fals negative în cazul probelor prelevate de la pacienți tratați la acel moment cu moxifloxacină.

Pacienți cu infecții cu SARM

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

Copii și adolescenți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu poate fi exclus un efect aditiv de prelungire a intervalului QT al moxifloxacinei și al altor medicamente care pot prelungi intervalul QT. Acest efect poate induce un risc crescut de aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor. De aceea, administrarea concomitentă a moxifloxacinei cu oricare dintre 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);
- neuroleptice (de exemplu, fenotiazine, pimozidă, sertindol, haloperidol, sultopridă);
- antidepressive triciclice;
- anumite medicamente antimicrobiene (saquinavir, sparfloxacină, eritromicină intravenos, pentamidină, antimalarice, îndeosebi halofantrină);
- anumite antihistaminice (terfenadină, astemizol, mizolastină);
- alte medicamente (cisapridă, vincamină intravenos, bepridil, difemanil).

Moxifloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care sunt tratați cu medicamente care pot reduce potasemia (de exemplu, diuretice de ansă și diuretice tiazidice, laxative și clisme [doze mari], corticosteroizi, amfotericină B) sau medicamente care determină 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 minime. Nu sunt necesare precauții la asocierea cu digoxina.

În studiile realizate la voluntari cu diabet zaharat, administrarea orală concomitentă a moxifloxacinei cu glibenclamidă a determinat o scădere cu aproximativ 21% a concentrației plasmatice maxime a glibenclamidei. Asocierea glibenclamidă și moxifloxacină 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 nicio interacțiune clinic semnificativă între moxifloxacină și glibenclamidă.

Modificări ale INR (International Normalised Ratio)

A fost raportat un număr mare de cazuri în care s-a înregistrat o creștere a activității anticoagulantelor orale la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antibacteriene, în special fluorochinolone, macrolide, tetraciclone, cotrimoxazol și anumite cefalosporine. Factorii de risc par a fi afecțiunile inflamatorii și infecțioase, 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 ar fi monitorizarea mai frecventă a INR. Dacă este necesar, dozarea anticoagulantului 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 P450 susțin aceste rezultate. Având în vedere aceste rezultate, este puțin probabilă o interacțiune metabolică prin intermediul enzimelor citocromului P450.

Interacțiunea cu alimentele

Moxifloxacină nu are interacțiuni semnificative clinic cu alimentele, inclusiv produse lactate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța administrării moxifloxacinei la gravide nu a fost stabilită. Studii la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om. Din cauza riscului experimental de afectare a cartilajelor articulațiilor de susținere la animalele imature de către fluorochinolone și afectări reversibile ale cartilajelor de creștere la copiii tratați cu unele fluorochinolone, moxifloxacină nu trebuie administrată la gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptare

Nu sunt disponibile date referitoare la femeile care alăptează. Date pre-clinice indică faptul că mici cantități de moxifloxacină sunt secretate în laptele matern. În absența datelor obținute la om și din cauza riscului experimental de afectare a cartilajelor articulațiilor de susținere la animalele imature de către fluorochinolone, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu moxifloxacină (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studii la animale nu au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele moxifloxacinei asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje. Totuși, fluorochinolonele incluzând moxifloxacină pot să determine o scădere a capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a manevra utilaje, din cauza reacțiilor adverse de la nivelul SNC (de exemplu amețeli, transient loss of vision, vezi pct. 4.8) sau pierderi acute și de scurtă durată a conștienței (sincope, vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să observe cum reacționează la administrarea moxifloxacinei înainte de a conduce vehicule și a manevra utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate în studii clinice și derivate din rapoartele de după punerea pe piață cu moxifloxacină 400 mg pe zi, administrată pe cale intravenoasă sau orală (numai intravenoasă, secvențial [intravenos/oral] și administrare orală), clasificate în funcție de frecvența apariției sunt descrise mai jos:

În afară de greață și diaree, toate reacțiile adverse au fost observate cu o frecvență mai mică de 3%.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite, astfel:

Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Suprainfecții determinate de bacterii rezistente sau fungi, de exemplu, candidoze orale și vaginale				
Tulburări hematologice și limfatic		Anemie Leucopenie Neutropenie Trombocitopenie Trombocitemie Eozinofilie Timp de protrombină prelungit / INR Crescut		Valori crescute ale protrombinei / INR scăzut Agranulocitoză Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului		Reacție alergică (vezi pct. 4.4)	Anafilaxie, incluzând foarte		

imunitar			rar șoc care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4) Edem alergic / angioedem (incluzând edem laringian, care poate 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	
Tulburări psihice*		Reacții anxioase Hiperactivitate psihomotorie/agitațiile	Labilitate emoțională Depresie (în cazuri foarte rare, pot culmina cu comportament de autoagresiune, cum sunt idei/gânduri suicidare sau tentative de suicid, vezi pct. 4.4.) Halucinații Delir	Depersonalizare Reacții psihotice (pot culmina cu comportament de autoagresiune, cum sunt idei/gânduri suicidare sau tentative de suicid, vezi pct. 4.4.)	
Tulburări ale sistemului nervos*	Cefalee Amețeli	Parestezii și disestezii Tulburări ale gustului (incluzând, în cazuri foarte rare, ageuzie) Confuzie și dezorientare	Hipoestezie Tulburări ale mirosului (incluzând, anosmie) Coșmaruri Tulburări de coordonare (incluzând,	Hiperestezie	

		<p>Tulburări ale somnului (în special, insomnie)</p> <p>Tremor Vertij</p> <p>Somnolență</p>	<p>tulburări de mers, în special determinate de amețeli și vertij)</p> <p>Convulsii, incluzând convulsii de tip grand mal (vezi pct. 4.4)</p> <p>Tulburări ale atenției</p> <p>Tulburări de vorbire</p> <p>Amnezie</p> <p>Neuropatie periferică și polineuropatie</p>		
Tulburări oculare*		<p>Tulburări de vedere, incluzând diplopie și vedere încețoșată (în special, în timpul reacțiilor adverse de la nivelul SNC, vezi pct. 4.4)</p>		<p>Pierdere tranzitorie a vederii (în special, în timpul reacțiilor adverse de la nivelul SNC, vezi pct.4.4 și 4.7)</p>	
Tulburări acustice și vestibulare*			<p>Tinitus</p> <p>Afectarea auzului, inclusiv surditate (de obicei, reversibilă)</p>		

Tulburări cardiace**	Prelungire a intervalului QT la pacienții cu hipotasemie (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 nespecifice Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4) Stop cardiac (vezi pct. 4.4)	
Tulburări vasculare**		Vasodilatație	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee (incluzând, dispneea din astmul bronșic)			
Tulburări gastrointestinale	Greață Vărsături Dureri gastro-intestinale și abdominale Diaree	Scăderea apetitului și a ingestiei de alimente Constipație Dispepsie Flatulență Gastrită Valori plasmatiche crescute ale amilazelor	Disfagie Stomatită 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)		

Tulburări hepatobiliare	Valori plasmatice crescute ale transaminazelor	<p>Insuficiență hepatică (incluzând, creșterea LDH) Hiperbilirubemie</p> <p>Valori plasmatice crescute ale gama- glutamil-transferazei</p> <p>Valori plasmatice crescute ale fosfatazei alcaline</p>	Icter Hepatită (în special, colestatică)	Hepatită fulminantă, care poate evolua spre insuficiență hepatică care pune viața în pericol (incluzând, cazuri letale, vezi pct. 4.4)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		<p>Prurit</p> <p>Erupție cutanată tranzitorie</p> <p>Urticarie</p> <p>Xerodermie</p>		Reacții buloase de tip sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (care poate pune viața în pericol, vezi pct. 4.4)	Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*		<p>Artralgie</p> <p>Mialgie</p>	<p>Tendinită (vezi pct. 4.4)</p> <p>Crampe musculare</p> <p>Spasme musculare</p> <p>Slăbiciune musculară</p>	<p>Ruptură de tendon (vezi pct. 4.4)</p> <p>Artrită</p> <p>Rigiditate musculară</p> <p>Exacerbare a simptomelor de miastenia gravis (vezi pct. 4.4)</p>	Rabdomioliză

Tulburări renale și ale căilor urinare		Deshidratare	Afectare renală (incluzând, creșterea valorilor plasmaticice ale ureei și creatininei) Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare *	Reacții la locul de injectare și de perfuzare	Stare generală de rău (în special, astenie sau fatigabilitate) Dureri (incluzând, dorsi, durere retrosternală, la nivelul pelvisului sau al extremităților) Transpirație Flebită (tromboflebită) la nivelul locului de perfuzare	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 asocieră 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: Creștere a valorilor plasmaticice ale gama-glutamyl-transferazei;

Mai puțin frecvente: Tahiaritmii ventriculare, hipotensiune arterială, edem, colită asociată administrării antibioticelor (incluzând, colită pseudomembranoasă, 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 plasmatiche ale ureei și ale creatininei), insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

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

Raportarea reacțiilor adverse

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO Tel: +4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se recomandă măsuri specifice după supradozajul accidental. În cazul apariției supradozajului, trebuie inițiat tratamentul simptomatic general. Monitorizarea ECG trebuie întreprinsă, din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT. Administrarea concomitentă a cărbunelui cu o doză de 400 mg moxifloxacină, administrată pe cale orală sau intravenoasă, va scădea biodisponibilitatea sistemică a medicamentului cu mai mult de 80%, respectiv 20%. Administrarea cărbunelui la scurt timp după începerea 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: chinolone antibacteriene, fluorochinolone, codul ATC: J01MA14.

Mecanism de acțiune

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

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

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

Mecanism de rezistență

Rezistența la fluorochinolone poate apărea 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 alte clase.

Valori critice

Valori EUCAST clinice pentru CMI și valori critice prin testul difuziei în disc pentru moxifloxacină (01.01.2012):

Microorganism	Sensibil	Rezistent
<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> Groups 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
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 la anumite specii. Acestea sunt utilizate numai pentru specii cărora nu li s-a determinat o valoare critică specifică și nu se utilizează în cazul speciilor ale căror criterii de interpretare urmează să fie determinate.

Sensibilitate microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selecționate și sunt necesare informații locale privind rezistența, în special pentru tratarea infecțiilor severe. Dacă este necesar, se va cere sfatul experților asupra prevalenței locale a rezistenței, în cazul în care utilitatea unui medicament antibacterian în unele tipuri de infecții este îndoielnică.

Specii obișnuit sensibile

Microorganismele aerobe gram-pozitiv

*Staphylococcus aureus**⁺

Streptococcus agalactiae (Grup B)

Streptococcus milleri group* (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (Grup A)

Streptococcus viridans group (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Microorganismele aerobe gram-negativ

<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>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> *
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
<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 oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *#
<i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Microorganismele anaerobe</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> *
Microorganismele cu rezistență înăscută
<u>Microorganismele aerobe gram-negativ</u>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Activitatea a fost demonstrată în mod satisfăcător în studii clinice. + <i>S. aureus</i> rezistent la metilicilină, are o probabilitate mare de a prezenta rezistență la fluorochinolone. S-a raportat o rată de rezistență la moxifloxacină a <i>S. aureus</i> rezistent la metilicilină > 50%. # tulpini producătoare de ESBL sunt obișnuit 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 plasmatice 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 lineară 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 sulfonic (M1) și unui glucuronid (M2). M1 și M2 sunt singurii metaboliți semnificativi la om, ambii fiind microbiologic inactivi.

În faza clinică I și în studiile *in vitro* nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice metabolice cu alte medicamente aflate în faza I a biotransformării implicând și enzimele citocromului P-450. Nu sunt indicii ale metabolizării oxidative.

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/minut. 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/minut, sugerând o reabsorbție tubulară parțială a medicamentului la nivel renal. Administrarea concomitentă a moxifloxacinei cu ranitidină sau probenecid nu au modificat clearance-ul renal al compusului parinte.

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai moxifloxacinei nu sunt semnificativ modificați la pacienții cu insuficiență renală (pentru un clearance al creatininei > 20ml/minut și $1,73\text{m}^2$). Când funcția renală se deteriorează, concentrația metabolitului M2 (glucuronid) crește de până la 2,5 ori (la un clearance al creatininei < 30 ml/minut și $1,73\text{m}^2$).

Insuficiență hepatică

Pe baza studiilor de farmacocinetică efectuate până în prezent la pacienții cu insuficiență hepatică (Child-Pugh A, B), nu se poate face o diferență clară a farmacocineticii moxifloxacinii la aceștia comparativ cu voluntarii sănătoși. Insuficiența hepatică a fost asociată cu o expunere plasmatică mai mare la metabolitul M1, în timp ce expunerea la medicamentul nemetabolizat a fost comparabilă cu cea a voluntarilor sănătoși.

Experiența utilizării clinice a moxifloxacinii la pacienții cu insuficiență hepatică este insuficientă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii convenționale cu administrare de doze repetate, moxifloxacina a demonstrat toxicitate hepatică și hematologică la rozătoare și erozătoare. La maimuță 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 injecție 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 peri-arterial, sugerând că administrarea intra-arterială a moxifloxacinii 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 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 moxifloxacinii 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 animale (șobolan, iepure și maimuță) arată că moxifloxacina traversează placentă. Studiile la șobolan (per os și intravenos) și maimuță (per os) nu au evidențiat teratogenicitate sau afectare a fertilității după administrarea moxifloxacinii. O incidență ușor crescută a malformațiilor vertebrelor și coastelor a fost observată la feteșii 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 moxifloxacina, sunt cunoscute ca fiind cauzatoare de leziuni la nivelul cartilajelor articulațiilor majore diartrodiale la animalele imature.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sulfat de sodiu anhidru
Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Următoarele soluții sunt incompatibile cu soluția perfuzabilă de moxifloxacină:

Soluțiile de clorură de sodiu 10% și 20%

Soluțiile de bicarbonat de sodiu 4,2 și 8,4%

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A se utiliza imediat după deschidere și/sau diluare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela, a se păstra flaconul în cutie, pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluția perfuzabilă Moxifloxacină 400 mg / 250 ml este disponibilă într-un flacon alb din polietilenă cu joasă densitate (PEJD), cu capacitate nominală de 250 ml adecvat formelor farmaceutice perfuzabile.

Ambalajele conțin 1, 10 sau 20 de 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.

S-a constatat că următoarele perfuzii administrate concomitent sunt compatibile cu soluția perfuzabilă de moxifloxacină 400 mg:

Apă pentru preparate injectabile, clorură de sodiu 0,9%, clorură de sodiu 1 M, glucoză 5% / 10% / 40%, Xilitol 20%, soluție Ringer, soluție de lactat de sodiu compus (soluție Hartmann, soluție Ringer-lactat).

Moxifloxacina soluție perfuzabilă nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente.

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

La temperaturi scăzute se poate produce precipitarea soluției perfuzabile, care se va redizolva la temperatura. Prin urmare, se recomandă să nu păstrați la frigider sau să congelați soluția de perfuzie și să păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIOSER S.A. PARENTERAL SOLUTIONS INDUSTRY (Title: VIOSER S.A.)

9th km National Road Trikala-Larisa

Taxiarches, Trikala

421 00

Grecia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13597/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021