

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20190072
Разрешение №	
ВГ/МА МР -	68789
Действителен до №	12-05-2025

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Моксифлоксацин Каби 400 mg/250 ml инфузионен разтвор
Moxifloxacin Kabi 400 mg/250 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка или сак от 250 ml съдържа 400 mg моксифлоксацин (*moxifloxacin*) [като хидрохлорид (*hydrochloride*)].

Всеки ml съдържа 1,6 mg моксифлоксацин (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие:

250 ml инфузионен разтвор съдържа 54,4 mmol натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, жълт разтвор.

pH на разтвора е между 5,0 и 6,0.

Осмоалитет на разтвора: 260 - 330 mOsm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Моксифлоксацин Каби е показан за лечение на:

- Пневмония, придобита в обществото (CAP)
- Усложнени инфекции на кожата и кожните структури (cSSSI)

Моксифлоксацин трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 400 mg моксифлоксацин, приложена един път дневно чрез инфузия.

Началното интравенозно лечение може да бъде последвано от перорално лечение с моксифлоксацин 400 mg таблетки, когато за това има клинични показания.



В клинични изпитвания, повечето пациенти преминават към перорална терапия в рамките на 4 дни (CAP) или 6 дни (сSSSI). Препоръчителната обща продължителност на интравенозното и пероралното лечение е 7 - 14 дни за CAP и 7 - 21 дни за сSSSI.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозировката при пациенти с леко до тежко увредена бъбречна функция или при пациенти на хронична диализа, т.е. хемодиализа и непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа (вж. точка 5.2 за повече подробности).

Няма достатъчно данни при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.3).

Други специални популации

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст и при болни с ниско телесно тегло.

Педиатрична популация

Моксифлоксацин е противопоказан при деца и подрастващи юноши. Ефикасността и безопасността на моксифлоксацин при деца и юноши не са установени (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.3).

Начин на приложение

За интравенозна употреба; **непрекъсната инфузия в продължение на 60 минути** (вж. също и точка 4.4).

Ако е медицински показано, инфузионният разтвор може да се приложи чрез Т-образна система, заедно със съвместими инфузионни разтвори (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към моксифлоксацин, други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).
- Пациенти под 18-годишна възраст.
- Пациенти с анамнеза за заболяване/нарушение на сухожилията, свързано с лечение с хинолони.

Както при предклиничните изследвания, така и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след експозиция на моксифлоксацин под формата на удължаване на QT интервала. Поради това, от съображения, свързани с лекарствената безопасност, моксифлоксацин е противопоказан при пациенти с:

- Вродено или документирано придобито удължаване на QT интервала
- Електролитни нарушения, особено при некоригирана хипокалиемия
- Клинично значима брадикардия
- Клинично значима сърдечна недостатъчност с намалена левовентрикулна фракция
- Минала анамнеза за симптомни аритмии



Моксифлоксацин не трябва да се използва едновременно с други лекарства, които удължават QT интервала (вж. също точка 4.5).

Поради ограничени клинични данни, моксифлоксацин е противопоказан също и при пациенти с увредена чернодробна функция (Child Pugh C) и при пациенти с увеличение на трансаминазите > 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на моксифлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото при употреба на продукти, съдържащи хинолони или флуорохинолони (вж. точка 4.8). Лечението на тези пациенти с моксифлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. също точка 4.3).

Аортна аневризма и дисекация, и регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация, особено при пациенти в старческа възраст, и от регургитация на аортна и митрална клапа след прием на флуорохинолони. Съобщени са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени от руптура (включително фатални), и на регургитация/недостатъчност на някоя от сърдечните клапи при пациенти, получаващи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечната клапа, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или заболяване на сърдечната клапа, или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи:

- както към аневризма, така и към дисекация на аортата и към регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа (напр. нарушения на съединителната тъкан, като синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, Синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит), или допълнително
- към аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови заболявания като артериит на Takayasu или гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза, или синдром на Sjögren), или допълнително
- към регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа (напр. инфекциозен ендокардит).

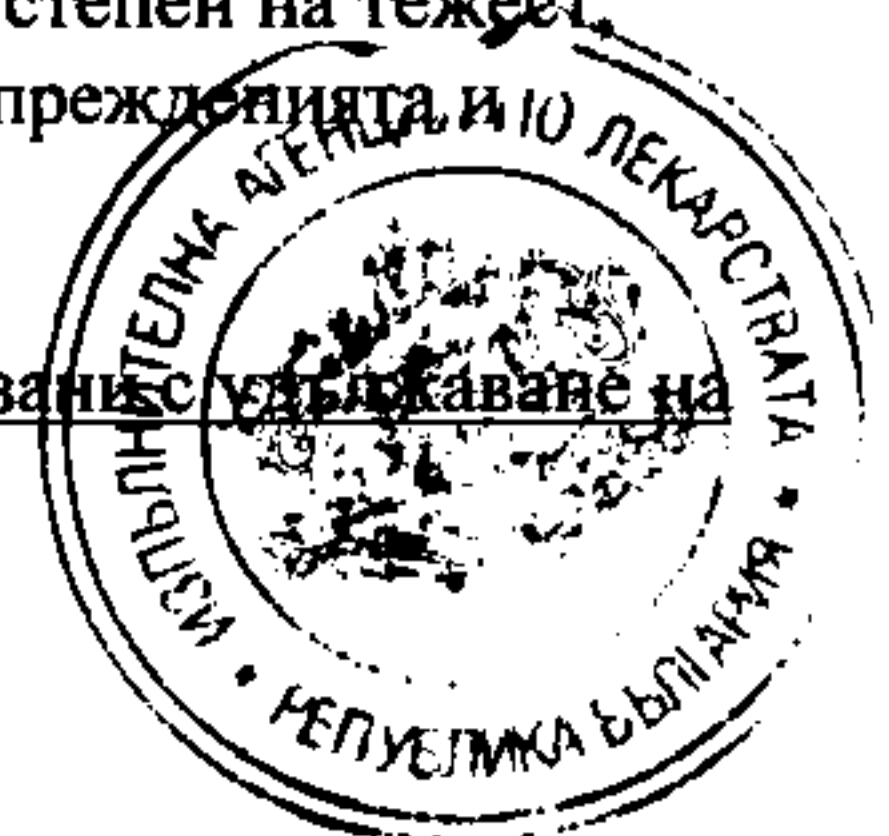
Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхна руптура също може да бъде повишен при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

В случай на внезапна болка в корема, гръдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, нова поява на сърцебиене или развитие на оток на корема или долните крайници.

Ползата от лечението с моксифлоксацин, особено при инфекции с ниска степен на тежест, трябва да се балансира с информацията, съдържаща се в точката с предупрежденията и предпазните мерки.

Удължаване на QTc интервала и клинични състояния, потенциално свързани с удължаване на QTc



Доказано е, че моксифлоксацин удължава QTc интервала на електрокардиограмата при някои пациенти. Степента на QT удължаването може да нарасне с увеличаването на плазмените концентрации, дължащо се на бърза интравенозна инфузия. Поради това продължителността на инфузията не трябва да бъде по-малка от препоръчаните 60 минути и интравенозната доза от 400 mg един път дневно не трябва да се превишава. За повече подробности вижте по-долу, вижте също точки 4.3 и 4.5.

Приложението на моксифлоксацин трябва да се спре, ако по време на лечението се появят признаци или симптоми, които могат да се свържат със сърдечна аритмия, със или без ЕКГ находки.

Моксифлоксацин трябва да се използва предпазливо при пациенти с някакво състояние, предразполагащо към сърдечни аритмии (напр. остра миокардна исхемия), защото те може да са изложени на повишен риск от развитие на камерни аритмии (вкл. *torsade de pointes*) и сърдечен арест. Вижте също точки 4.3 и 4.5.

Моксифлоксацин трябва да се използва предпазливо при пациенти, приемащи лекарства, които може да намалят нивата на калия. Вижте също точки 4.3 и 4.5.

Моксифлоксацин трябва да се използва предпазливо при пациенти, които приемат лекарства, свързани с клинично значима брадикардия. Вижте също точка 4.3.

Жените и пациентите в старческа възраст могат да бъдат по-чувствителни към ефектите на лекарства, удължаващи QTc, като напр. моксифлоксацин, и поради това е необходимо специално внимание.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Моксифлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

Свръхчувствителност / алергични реакции

Съобщава се реакции на свръхчувствителност и алергични реакции при употреба на флуорохинолони, включително моксифлоксацин. Анафилактичните реакции могат да предизвикат животозастрашаващ шок, дори след първото прилагане. В случаи на клинични прояви на тежки реакции на свръхчувствителност, приемът на моксифлоксацин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (напр. лечение на шок).

Тежки чернодробни нарушения

Случаи на фулминантен хепатит, водещ евентуално до чернодробна недостатъчност (включително фатални случаи), се съобщават при приложение на моксифлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се съветват да се свържат със своя лекар, преди да продължат лечението, ако развият признаци и симптоми на фулминантно чернодробно заболяване.



напр. бързо развиваща се астения, свързана с жълтеница, потъмняване на урината, тенденция към кървене или чернодробна енцефалопатия.

В случаи на поява на чернодробна дисфункция трябва да се извършат чернодробни функционални тестове/изследвания.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (Stevens Johnson syndrome, SJS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщавани при приложение на моксифлоксацин (вж. точка 4.8). Към момента на предписване пациентът трябва да бъде информиран относно признаците и симптомите на тежки кожни реакции, и да бъде внимателно проследяван. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на моксифлоксацин трябва да бъде преустановено незабавно, и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция като SJS, TEN, AGEP или DRESS при приложение на моксифлоксацин, лечението с моксифлоксацин при този пациент никога не трябва да се възобновява.

Пациенти, предразположени към гърчове

Известно е, че хинолоните отключват гърчове. Те трябва да се употребяват предпазливо при пациенти с нарушения на ЦНС или при наличие на други рискови фактори, които може да предразположат към гърчове или понижават гърчовия праг. В случай на гърчове, лечението с моксифлоксацин трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки.

Периферна невропатия

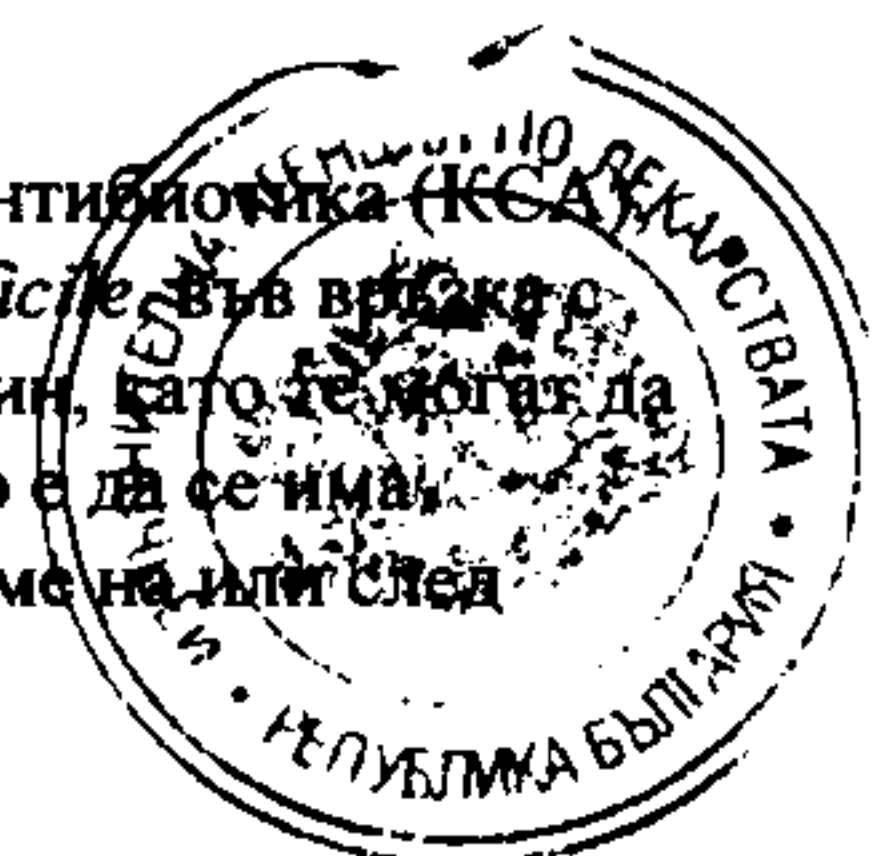
Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони. Пациентите, които приемат моксифлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар, преди да продължат лечението, ако се появят симптоми на невропатия, като болка, усещане за парене, мравучкане, изтръпване или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратимо заболяване (вж. точка 4.8).

Психични реакции

Психични реакции могат да възникнат дори след първото приложение на хинолони, включително моксифлоксацин. В много редки случаи депресия или психотични реакции са прогресирали до суицидни мисли и поведение на самонараняване като напр. опити за самоубийство (вж. точка 4.8). Ако пациентът развие тези реакции, моксифлоксацин трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки. Препоръчва се предпазливост, ако моксифлоксацин трябва да се използва при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психично заболяване.

Диария, свързана с антибиотика, вкл. колит

Съобщава се за диария, свързана с антибиотика (ДСА), и колит, свързан с антибиотика (КСА), включително псевдомембранозен колит и диария свързана с *Clostridium difficile*. Във връзка с употребата на широкоспектърни антибиотици, включително моксифлоксацин, като те могат да се подредят по тежест от лека диария до фатален колит. Поради това, важно е да се има предвид тази диагноза при пациенти, които развият сериозна диария по време на или след



употребата на моксифлоксацин. Ако се подозира или се потвърди ДСА или КСА, лечението с антибактериални средства, включително моксифлоксацин, трябва да се преустанови и незабавно трябва да се предприемат адекватни терапевтични мерки. Освен това, трябва да се предприемат подходящи мерки за контролиране на инфекцията, за да се намали риска от трансмисия. Лекарствата, инхибиращи перисталтиката, са противопоказани при пациенти, които развият сериозна диария.

Пациенти с миастения гравис

Моксифлоксацин трябва да се използва предпазливо при пациенти с миастения гравис, защото симптомите може да се обострят.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.

При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с моксифлоксацин трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако се появят признаци на тендинопатия.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти в старческа възраст с бъбречни нарушения моксифлоксацин трябва да се използва предпазливо, ако те нямат възможност да поддържат адекватен прием на течности, защото дехидратацията може да повиши риска от бъбречна недостатъчност.

Зрителни нарушения

Ако се увреди зрението или се появят някакви ефекти върху очите, незабавно трябва да се направи консултация с очен специалист (вж. точки 4.7 и 4.8).

Дисгликемия

Както при всички хинолони, има съобщения за нарушения в нивата на кръвната захар, включващи, както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8), обикновено при диабетици, на които се прилага съпътстваща терапия с перорални хипогликемични средства (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет.

Профилактика на реакции на фоточувствителност

Доказано е, че хинолоните предизвикват поява на реакции на фоточувствителност при пациенти. Проучванията обаче показват, че при моксифлоксацин има по-малък риск да се индуцира фоточувствителност. Въпреки това пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват както излагане на UV лъчи, така и продължително излагане на слънце или слънчева светлина по време на лечение с моксифлоксацин (вж. точка 4.8).

Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа



Пациентите с фамилна анамнеза или наличен дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа са склонни към хемолитични реакции, когато се лекуват с хинолони. Поради това, моксифлоксацин трябва да се използва предпазливо при тези пациенти.

Периартериално тъканно възпаление

Моксифлоксацин инфузионен разтвор е само за интравенозно приложение. Трябва да се избягва интраартериално приложение, тъй като предклиничните изследвания показват периартериално тъканно възпаление след инфузия по този път.

Пациенти със специални cSSSI

Не е установена клинична ефикасност на моксифлоксацин при лечението на тежки инфекции след изгаряне, фасциит и инфектирано диабетно стъпало с остеомиелит.

Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1 206 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 60% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Повлияване на биологични тестове

Терапията с моксифлоксацин може да повлияе на тест с култура на *Mycobacterium* spp. чрез потискане на растежа на микобактериите, като предизвика фалшиво отрицателни резултати при проби, взети от пациенти, получаващи моксифлоксацин в момента.

Пациенти с MRSA инфекции

Моксифлоксацин не се препоръчва за лечение на MRSA инфекции. В случай на подозирана или потвърдена инфекция, дължаща се на MRSA, трябва да се започне лечение с подходящо антибактериално средство (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Поради нежелани ефекти върху хрущяла на ювенилни животни (вж. точка 5.3) употребата на моксифлоксацин при деца и юноши < 18 години е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с лекарствени продукти

Не може да се изключи адитивен ефект върху удължаването на QT интервала при приложение на моксифлоксацин с други лекарствени продукти, които могат да удължават QTc интервала. Това може да доведе до повишен риск от камерни аритмии, включително *torsade de pointes*. Поради това, едновременното приложение на моксифлоксацин с някои от следните лекарствени продукти е противопоказано (вж. също точка 4.3):

- антиаритмични средства клас IA (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмични средства клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотични средства (напр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд)



- трициклически антидепресанти
- някои антимикробни средства (саквинавир, спарфлоксацин, еритромицин i.v., пентамидин, антималярни средства, особено халофантрин)
- някои антихистамини (терфенадин, астемизол, мизоластин)
- други (цизаприд, винкамицин i.v., бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин трябва да се използва предпазливо при пациенти, приемащи лекарство, което може да намали нивата на калия (напр. бримкови диуретици и диуретици от тиазиден тип, слабители и клизми [високи дози], кортикостероиди, амфотерицин В) или лекарство, което е свързано с клинично значима брадикардия.

След многократно приложение на здрави доброволци моксифлоксацин повишава C_{max} на дигоксин приблизително с 30%, без да засяга AUC или минималните нива. Не са необходими предпазни мерки при употреба с дигоксин.

В клиничните изпитвания, проведени при доброволци с диабет, едновременно приложение на моксифлоксацин перорално с глибенкламид води до намаление с приблизително 21% на максималните плазмени концентрации на глибенкламид. Комбинацията на глибенкламид и моксифлоксацин може теоретично да доведе до лека и преходна хипергликемия.

Наблюдаваните фармакокинетични промени на глибенкламид обаче не водят до промени на фармакодинамичните показатели (кръвна глюкоза, инсулин). Поради това, не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие между моксифлоксацин и глибенкламид.

Промените в INR (международно нормализирано съотношение)

Съобщават се голям брой случаи, показващи повишение на активността на пероралните антикоагуланти при пациенти, получаващи антибактериални средства, особено флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и някои цефалоспорици. Инфекциозните и възпалителните състояния, възрастта и общото състояние на пациента изглежда спадат към рисковите фактори. При тези обстоятелства е трудно да се прецени дали инфекцията или лечението предизвикват нарушение на INR (международно нормализирано съотношение). Като предпазна мярка трябва по-често да се проследява INR. Ако е необходимо, дозата на пероралните антикоагуланти трябва подходящо да се коригира.

Клиничните изпитвания не показват взаимодействия при едновременно приложение на моксифлоксацин с ранитидин, пробенецид, перорални контрацептиви, калциеви добавки, морфин, прилаган парентерално, теофилин, циклоспорин или итраконазол.

Проучванията *in vitro* с човешки цитохром P450 ензими подкрепят тези находки. Като се имат предвид тези резултати, малко вероятно е метаболитно взаимодействие посредством цитохром P450 ензимите.

Взаимодействие с храна

Няма клинично значимо взаимодействие на моксифлоксацин с храна, включително с млечни продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на моксифлоксацин по време на бременност при хора не е оценявана. Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).



Потенциалният риск при хора не е известен. Поради експерименталния риск от увреждане от флуорохинолони на хрущяла на носещите теглото кости на незрели животни и обратими ставни увреждания, описани при деца, получаващи някои флуорохинолони, моксифлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма налични данни при жени с лактация или кърмещи жени. Предклиничните данни показват, че малки количества моксифлоксацин се секретират в млякото. При липса на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане от флуорохинолони на хрущяла на носещите теглото кости на незрели животни, кърменето е противопоказано по време на терапия с моксифлоксацин (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Изследванията при животни не показват увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания на ефектите на моксифлоксацин върху способността за шофиране и работа с машини. Флуорохинолоните, включително моксифлоксацин, обаче могат да доведат до увреждане на способността на пациента да шофира или да работи с машини поради реакции от страна на ЦНС (напр. замаяване, остра, преходна загуба на зрение, вж. точка 4.8) или остра и краткотрайна загуба на съзнание (синкоп, вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се съветват да се уверят в своите реакции към моксифлоксацин, преди да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клинични изпитвания и получени от постмаркетингови съобщения с моксифлоксацин 400 mg дневно, прилаган интравенозно или перорално (само интравенозно, последователно [i.v./перорално] и перорално приложение), подредени по честота, са изброени по-долу:

Освен гадене и диария, всички нежелани реакции са наблюдавани с честота под 3%.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са определени като:

Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$
Много редки	$< 1/10\ 000$

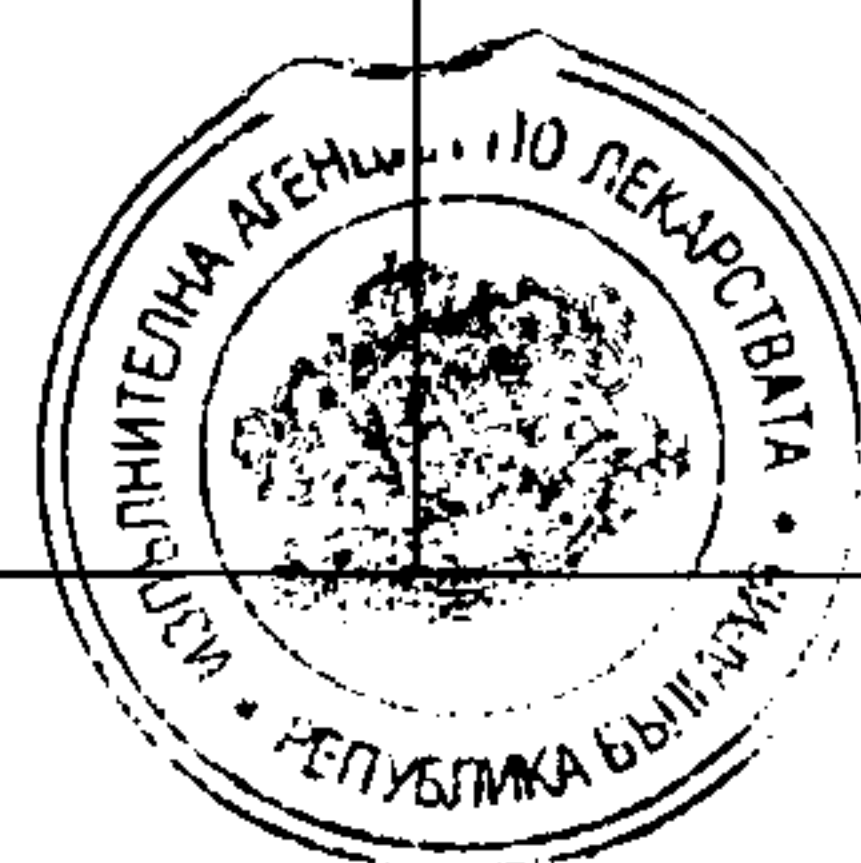
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо- органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекстации	Суперинфекции и поради резистентни				

Системо- органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
	бактерии или гъбички, напр. перорална и вагинална кандидоза				
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия Левкопения(и) Неутропения Тромбоцитопе- ния Тромбоцитемия Еозинофилия в кръвта Удължено протромбиново време / повишен INR		Повишено ниво на протромбин / понижен INR Агранулоцитоза Панцитопения	
Нарушения на имунната система		Алергична реакция (вж. точка 4.4)	Анафилаксия, вкл. много рядко животозастра- шаващ шок (вж. точка 4.4) Алергичен оток / ангиоедем (вкл. оток на ларинкса, потенциално животозастра- шаващ (вж. точка 4.4)		
Нарушения на ендокринната система				Синдром на неадекватна секреция на антидиуретич- ия хормон (SIADH)	
Нарушения на		Хиперлипидемия	Хипергликемия Хиперурикемия	Хипогликемия Хипогликемична кома	



Системо- органичен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
метаболизма и храненето					
Психични нарушения*		Реакции на тревожност Психомоторна хиперактивност / възбуда	Емоционална лабилност Депресия (в много редки случаи потенциално кулминираща до самонаранява що поведение, като напр. суицидни идеации/ мисли или опити за самоубийство (вж. точка 4.4) Халюцинации Делириум	Деперсонализа ция Психотични реакции (потенциално кулминиращи до самонаранява що поведение, като напр. суицидни идеации/ мисли или опити за самоубийство (вж. точка 4.4)	
Нарушения на нервната система*	Главоболие Замайване	Пар- и дизестезия Нарушения на вкуса (вкл. агеузия в много редки случаи) Объркване и дезориентация Нарушения на съня (предимно безсъние) Тремор Световъртеж Сънливост	Хипоестезия Нарушения на обонянието (вкл. аносмия) Абнормни сънища Нарушена координация (вкл. нарушения на походката, особено поради замайване или световъртеж) Гърчове, вкл. конвулсии grand mal (вж. точка 4.4)	Хиперестезия	



Системо- органичен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			Нарушено внимание Нарушения на речта Амнезия Периферна невропатия и полиневропатия		
Нарушения на очите*		Зрителни нарушения, вкл. диплопия и замъглено зрение (особено в хода на реакции от страна на ЦНС, вж. точка 4.4)	Фотофобия	Преходна загуба на зрение (особено в хода на реакции от страна на ЦНС, вж. точки 4.4 и 4.7) Увеит и двустранна остра транслюмина ция на ириса (вж. точка 4.4)	
Нарушения на ухото и лабиринта*			Шум в ушите Нарушение на слуха вкл. глухота (обикновено обратима)		
Сърдечни нарушения**	Удължаване на QT интервала при пациенти с хипокалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4)	Удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4) Сърцебиене Тахикардия Предсърдно мъждене Стенокардия	Камерни тахикардии Синкоп (т.е. остра и краткотрайна загуба на съзнание)	Неопределени аритмии <i>Torsade de pointes</i> (вж. точка 4.4) Сърдечен арест (вж. точка 4.4)	



Системо- органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Съдови нарушения**		Вазодилатация	Хипертония Хипотония	Васкулит	
Респираторни , гръдни и медиастинални и нарушения		Диспнея (включително астматични състояния)			
Стомашно- чревни нарушения	Гадене Повръщане Стомашно- чревни и коремни болки Диария	Намален апетит и прием на храна Запек Диспепсия Метеоризъм Гастрит Повишена амилаза	Дисфагия Стоматит Колит, свързан с антибиотика (вкл. псевдомембра- нозен колит, в много редки случаи, свързан с животозастра- шаващи усложнения (вж. точка 4.4)		
Хепатобили- арни нарушения	Повишени трансаминази	Чернодробно увреждане (вкл. увеличение на ЛДХ) Повишен билирубин Повишена гама-глутамил трансфераза Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта	Жълтеница Хепатит (предимно холестатичен)	Фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастраш- аваща чернодробна недостатъчност (вкл. фатални случаи, вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив Уртикария Сухота на кожата		Булозни кожни реакции като синдром на Стивън-Джонсън или токсична епидермална	Остра генерализирана екзантематозна пустьбова реакция с лекарствена реакция с

Системо- органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
				некролиза (потенциално животозастра шаващи, вж. точка 4.4)	еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), Фиксирана лекарствена ерупция, Реакции на фоточувствите лност (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна -та тъкан*		Артралгия Миалгия	Тендинит (вж. точка 4.4) Мускулни крампи Мускулно потрепване Мускулна слабост	Руптура на сухожилие (вж. точка 4.4) Артрит Мускулна ригидност Обостряне на симптомите на миастения гравис (вж. точка 4.4)	Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дехидратация	Бъбречно увреждане (вкл. увеличение на BUN и креатинин) Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на мястото на приложение*	Реакции на мястото инжектиране и инфузия	Неразположен ие (предимно астения или умора) Болкови състояния (вкл. болка в гърба, гърдите, таза и крайниците)	Оток		



Системо- органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
		Изпотяване (Тромбо-) флебит на мястото на инфузия			

*Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системо-органни класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии и невралгия, умора, психиатрични симптоми (включително нарушения на съня, тревожност, пристъпи на паника, депресия и суицидни идеи), нарушение на паметта и концентрацията и увреждане на слуха, зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

**** Съобщени са случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени от руптура (включително фатални), и на регургитация/недостатъчност на някоя от сърдечните клапи при пациенти, получаващи флуорохинолони (вж. точка 4.4).**

Следните нежелани реакции са с по-висока честота в подгрупата на пациентите, лекувани интравенозно със или без последваща перорална терапия:

Чести: Повишена гама-глутамил трансфераза

Нечести: Камерни тахикардии, хипотония, оток, колит, свързан с антибиотика (вкл. псевдомембранозен колит, в много редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения, вж. точка 4.4), гърчове, вкл. конвулсии grand mal (вж. точка 4.4), халюцинации, бъбречно увреждане (вкл. повишение на BUN и креатинин), бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

Много рядко се съобщава за следните нежелани реакции след лечение с други флуорохинолони, които е възможно да се появят и при лечение с моксифлоксацин: повишено вътречерепно налягане (включително псевдотумор церебри), хипернатриемия, хиперкалциемия, хемолитична анемия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8,
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Не се препоръчват никакви специфични противодействащи мерки след случайно предозиране. В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се предприеме проследяване на ЕКГ поради възможността от удължаване на QT интервала. Едновременно приложение на активен въглен с доза от 400 mg моксифлоксацин перорално или интравенозно ще намали системната наличност на лекарството с над 80% или 20% съответно. Употребата на активен въглен рано по време на абсорбцията може да бъде полезна за предотвратяване на прекомерното увеличаване на системната експозиция на моксифлоксацин при перорално предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хиолонови антибактериални средства, флуорохинолони, АТС код: J01MA14

Механизъм на действие

Моксифлоксацин инхибира бактериалните топоизомеразы тип II (ДНК гираза и топоизомераза IV), които са необходими за репликацията, транскрипцията и възстановяването на бактериалната ДНК.

Фармакокинетична/фармакодинамична връзка

Флуорохинолоните притежават бактерицидно действие, зависимо от концентрацията. Фармакодинамичните изследвания на флуорохинолони при модели на инфекция с животни и при клинични изпитвания при хора показват, че ефикасността се определя основно от съотношението AUC_{24}/MIC .

Механизъм на резистентност

Резистентността към флуорохинолоните може да възникне посредством мутации в ДНК гиразата и топоизомераза IV. Другите механизми може да включват свръхекспресия на ефлуксни помпи, непроницаемост и протеин-медирана защита на ДНК гиразата. Трябва да се очаква кръстосана резистентност между моксифлоксацин и другите флуорохинолони.

Активността на моксифлоксацин не се повлиява от механизмите на резистентност, които са специфични за антибактериалните средства от другите класове.

Гранични стойности

EUCAST клинични MIC и дисково-дифузионни граници за моксифлоксацин (01.01.2012 г.):

Микроорганизъм	Чувствителен	Резистентен
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 24 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 21 \text{ mm}$
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 22 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 22 \text{ mm}$
<i>Streptococcus</i> Групи A, B, C, G	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$



	$\geq 18 \text{ mm}$	$< 15 \text{ mm}$
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 25 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 25 \text{ mm}$
<i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 23 \text{ mm}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$ $< 23 \text{ mm}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$ $\geq 20 \text{ mm}$	$> 1 \text{ mg/l}$ $< 17 \text{ mm}$
Гранични стойности, несвързани с видовете*	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
* Граничните стойности, несвързани с видовете, се определят главно въз основа на фармакокинетичните/фармакодинамичните данни и не зависят от разпределението на MIC в специфичния вид. Те се използват само при видове, за които не е определена видо-специфична гранична стойност и не трябва да се използват при видове, при които още не са определени критериите за интерпретиране.		

Микробиологична чувствителност

Преобладаващата придобита резистентност може да варира географски и с времето за определени видове и е желателно наличието на местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси съвет от специалист, когато преобладаващата местна резистентност е такава, че употребата на средството поне при някои видове инфекции е под въпрос.

Обичайно чувствителни видове
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Група В)
<i>Streptococcus milleri</i> група* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> u <i>S. intermedius</i>)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> * (Група А)
<i>Streptococcus viridans</i> група (<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>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u>
<i>Prevotella</i> spp.



<u>“Други” микроорганизми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae*</i>
Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis*</i> <i>Enterococcus faecium*</i>
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Enterobacter cloacae*</i> <i>Escherichia coli*#</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae*#</i> <i>Proteus mirabilis*</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis*</i>
Микроорганизми с вътрешно присъща резистентност
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Активността е задоволително доказана в клинични изпитвания. +При метицилин-резистентни <i>S. aureus</i> има висока вероятност от резистентност към флуорохинолони. При моксифлоксацин се съобщава честота на резистентност от > 50% за метицилин-резистентни <i>S. aureus</i>. #ESBL-продуциращите щамове обикновено също са резистентни към флуорохинолони.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

След единична интравенозна 1-часова инфузия на 400 mg са наблюдавани максимални плазмени концентрации от приблизително 4,1 mg/l в края на инфузията, съответстващи на средно увеличение от приблизително 26% в сравнение с концентрациите, наблюдавани след перорално приложение (3,1 mg/l). Стойността на AUC от приблизително 39 mg·h/l след интравенозно приложение е само малко по-висока от наблюдаваната след перорално приложение (35 mg·h/l) в съответствие с абсолютна бионаличност от приблизително 91%.

При интравенозно приложение на моксифлоксацин не се налага коригиране на дозата на пациентите, свързано с възрастта или пола.



Фармакокинетиката е линейна в рамките на 50 - 1 200 mg еднократна перорална доза до 600 mg еднократна интравенозна доза и при приложение до 600 mg един път дневно в продължение на 10 дни.

Разпределение

Моксифлоксацин се разпределя бързо в екстраваскуларното пространство. Обемът на разпределение в равновесно състояние (V_{ss}) е приблизително 2 l/kg. Опитите *in vitro* и *ex vivo* показват свързване с протеините от приблизително 40 - 42%, независимо от концентрацията на лекарството. Моксифлоксацин се свързва главно със серумния албумин.

Максимални концентрации от 5,4 mg/kg и 20,7 mg/l (средно геометрично) се достигат в бронхиалната лигавица и течността на епителната обвивка съответно 2,2 часа след перорално приложение. Съответната максимална концентрация в алвеоларните макрофаги достига до 56,7 mg/kg. В течността в кожните мехури са наблюдавани концентрации от 1,75 mg/l 10 часа след интравенозно приложение. В интерстициалната течност са намерени профили на концентрация-време на несвързаното вещество, подобни на тези в плазмата, като максимални концентрации на несвързаното вещество от 1,0 mg/l (средно геометрично) се достигат приблизително 1,8 часа след интравенозно приложение.

Биотрансформация

Моксифлоксацин е подложен на биотрансформация фаза II и се екскретира чрез бъбреците (приблизително 40%) и жлъчката/фекалиите (приблизително 60%) като непроменено лекарство, както и под формата на серно съединение (M1) и глюкуронид (M2). M1 и M2 са единствените метаболити от значение при хората, като и двата са микробиологично неактивни.

При клинична проучвания фаза I и *in vitro* проучвания не са наблюдавани метаболитни фармакокинетични взаимодействия с други лекарства, подложени на биотрансформация фаза I с участието на цитохром P450 ензими. Няма данни за оксидативен метаболизъм.

Елиминиране

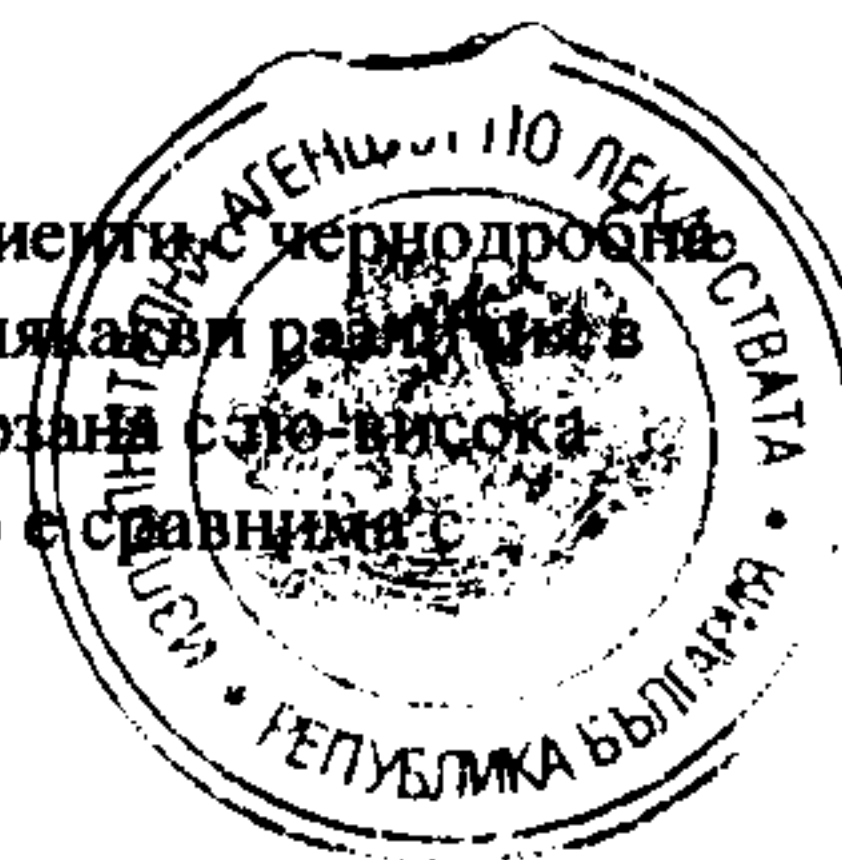
Моксифлоксацин се елиминира от плазмата със среден терминален полуживот приблизително 12 часа. Средният апарентен телесен клирънс след доза от 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. След 400 mg интравенозна инфузия възстановяването на непроменено лекарство от урината е приблизително 22% и от фекалиите приблизително 26%. Възстановяването на дозата (непроменено лекарство и метаболити) достига приблизително 98% след интравенозно приложение на лекарството. Бъбречният клирънс е около 24 - 53 ml/min, което предполага частична тубулна реабсорбция на лекарството в бъбреците. Едновременното приложение на моксифлоксацин с ранитидин или пробенецид не променя бъбречния клирънс на изходното лекарство.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните свойства на моксифлоксацин не се различават значимо при пациенти с бъбречно увреждане (включително креатининов клирънс > 20 ml/min/1,73 m²). Тъй като бъбречната функция намалява, концентрациите на M2 метаболита (глюкуронид) се увеличават с фактор 2,5 (при креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m²).

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните проучвания, проведени досега при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child Pugh A, B), не е възможно да се определи дали има някакви различия в сравнение със здрави доброволци. Увредената чернодробна функция е свързана с по-висока експозиция на M1 в плазмата, докато експозицията на изходното лекарство е сравнима с



експозицията при здрави доброволци. Няма достатъчно опит с клиничната употреба на моксифлоксацин при пациенти с увредена чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В конвенционални проучвания с многократно прилагане моксифлоксацин показва хематологична и чернодробна токсичност при гризачи и не-гризачи. Токсични ефекти върху ЦНС са наблюдавани при маймуни. Тези ефекти се проявяват след прилагане на високи дози моксифлоксацин или след продължително лечение.

При кучета високите перорални дози (≥ 60 mg/kg), водещи до плазмени концентрации ≥ 20 mg/l, предизвикват промени в електроретинограмата и в изолирани случаи до атрофия на ретината.

След интравенозно приложение, находките, показателни за системна токсичност са били най-изявени, когато моксифлоксацин е прилаган като болус инжекция (45 mg/kg), но те не са наблюдавани, когато моксифлоксацин (40 mg/kg) е прилаган като бавна инфузия в продължение на 50 минути.

След интраартериално инжектиране са наблюдавани възпалителни промени, засягащи периартериалната мека тъкан, което показва, че интраартериалното приложение на моксифлоксацин трябва да се избягва.

Моксифлоксацин е генотоксичен в изследвания *in vitro* с използването на бактерии или клетки от бозайници. При изследвания *in vivo* не са установени данни за генотоксичност, независимо от факта, че са използвани много високи дози моксифлоксацин. Моксифлоксацин не е канцерогенен при началните проучвания при плъхове.

In vitro моксифлоксацин показва сърдечни електрофизиологични свойства, които могат да предизвикат удължаване на QT интервала, макар и при високи концентрации.

След интравенозно приложение на моксифлоксацин на кучета (30 mg/kg, инфузиран за 15, 30 или 60 минути) степента на удължаване на QT определено зависи от скоростта на инфузията, т.е. колкото по-кратко е времето на инфузия, толкова по-изразено е удължаването на QT интервала. Не е наблюдавано удължаване на QT интервала, когато доза от 30 mg/kg е вливана в продължение на 60 минути.

Проучвания върху репродукцията, проведени при плъхове, зайци и маймуни, показват, че моксифлоксацин преминава през плацентата. Проучванията при плъхове (перорално и интравенозно) и маймуни (перорално) не показват данни за тератогенност или увреждане на фертилитета след приложение на моксифлоксацин. Наблюдавана е леко повишена честота на малформации на прешлените и ребрата при фетуси на зайци, но само при доза (20 mg/kg i.v.), свързана с тежка токсичност за майката. Отбелязва се повишение на честотата на абортите при маймуни и зайци при терапевтични плазмени концентрации за хора.

Известно е, че хинолоните, включително моксифлоксацин, причиняват лезии върху хрущяла на големите диартродиални стави при незрели животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Натриев сулфат, безводен



Сярна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Следните разтвори са несъвместими с моксифлоксацин инфузионен разтвор:

Разтвори на натриев хлорид 10% и 20%

Разтвори на натриев бикарбонат 4,2% и 8,4%

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Химическата и физическата стабилност по време на употреба са доказани за 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага, освен ако начинът на отваряне/разтваряне/разреждане изключва риск от микробно замърсяване.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Съхранявайте бутилката във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на отворения/разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Моксифлоксацин Каби е опакован в:

Бутилки от полиетилен с ниска плътност (KabiPac) като първична опаковка, затворени с капачка, съдържаща гумен диск, който позволява вкарването на иглата.

или

Полиолефинови сакове (*freeflex*) с порт за приложение (порт за инфузия) и допълнителен порт (порт за инжектиране), състоящи се от полипропиленов корпус и алуминиева обвивка.

Размер на опаковката

Полиетиленова бутилка (KabiPac): 1, 10, 20, 25 и 40

Полиолефинови сакове (*freeflex*): 1, 10, 20, 25 и 40

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Установено е, че следните инфузионни разтвори са съвместими с моксифлоксацин 400 mg/250 ml инфузионен разтвор:



Вода за инжекции, натриев хлорид 0,9%, глюкоза 5%/10%, Рингер разтвор, разтвор на натриев лактат (Разтвор на Хартман, Рингер лактат разтвор).

Моксифлоксацин инфузионен разтвор не трябва да се влива едновременно с други лекарствени продукти.

Да не се използва, ако има видими частици или ако разтворът е мътен.

При ниски температури на съхранение могат да се образува утайка, която ще се разтвори на стайна температура. Поради това се препоръчва инфузионният разтвор да не се съхранява под 8°C.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД
ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37
1113 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20190047

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 февруари 2019 г.
Дата на последно подновяване: 04 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

