КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Молоксин 400 mg филмирани таблетки
Moloxin 400 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа моксифлоксацинов хидрохлорид *(moxifloxacin hydrochloride)*, еквивалентен на 400 mg моксифлоксацин (*moxifloxacin).*

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Филмираните таблетки са тъмно розови, двойноизпъкнали, продълговати таблетки с размери: дължина 15,9 mm – 16,6 mm и ширина 5,8 mm – 7,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Молоксин 400 mg филмирани таблетки са показани за лечение на следните бактериални инфекции при пациенти на 18-годишна възраст и по-възрастни, причинени от бактерии, чувствителни към моксифлоксацин (вж. точки 4.4,4.8 и 5.1).
При следните показания Молоксин трябва да се използва само когато употребата на други антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за лечение на тези инфекции,се смята за неподходяща :

- Остър бактериален синузит

- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит

При следните показания Молоксин трябва да се използва само когато употребата на други антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за първоначалното лечение на тези инфекции се смятат за неподходящи или когато лечението на инфекцията е било неуспешно:

- Придобита в обществото пневмония, с изключение на тежките форми

- Лека до умерено изразена тазова възпалителна болест (напр. инфекции на женския горен генитален тракт, включително салпингит и ендометрит), без наличие на свързан тубо-овариален или тазов абсцес.

Не се препоръчва употребата на Молоксин 400 mg филмирани таблетки като монотерапия за лечение на лека до умерена тазова възпалителна болест, а трябва да се прилага в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин) поради увеличаване резистентността *на Neisseria gonorrhoeae* към моксифлоксацин, освен ако може да се изключи моксифлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae* (вж. точки 4.4 и 5.1).

Молоксин 400 mg филмирани таблетки може да се използва и за завършване на курс на лечение при пациенти, които са показали подобрение по време на първоначалното лечение с интравенозен моксифлоксацин за следните показания:

- Придобита в обществото пневмония

- Усложнени инфекции на кожата и кожните структури

Молоксин 400 mg филмирани таблетки не трябва да се използва за започване на терапия за всеки тип инфекция на кожата и кожните структури или при тежка форма на придобита в обществото пневмония.

Трябва да се вземе предвид официалното ръководство за подходящата употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Препоръчителната доза е една филмирана таблетка 400 mg един път дневно.

Пациенти с бъбречно увреждане/чернодробно увреждане
Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до тежко увредена бъбречна функция или при пациенти на хронична хемодиализа т.е. хемодиализа и продължителна амбулаторна перитонеална диализа (вж. точка 5.2 за повече подробности).

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

Пациенти в напреднала възраст и други специални популации
Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст и при пациенти с ниско телесно тегло.

Педиатрична популация
Моксифлоксацин е противопоказан при деца и юноши (< 18 години). Ефикасността и безопасността на моксифлоксацин при деца и юноши не са установени (вж. точка 4.3).

Начин на приложение
Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели, с достатъчно течност и могат да се приемат независимо от храна.

Продължителност на приложението
Молоксин 400 mg филмирани таблетки трябва да се приемат със следната продължителност:

- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит	5-10 дни.
- Придобита в обществото пневмония	10 дни.
- Остър бактериален синузит	7 дни
- Лека до умерено изразена тазова възпалителна болест	14 дни.

Моксифлоксацин 400 mg филмирани таблетки са изследвани в клинични изпитвания с продължителност на лечението до 14 дни.

Секвенциално (интравенозно, последвано от перорапно) лечение

В клинични проучвания със секвенциално лечение повечето пациенти преминават от интравенозно към перорално лечение с моксифлоксацин в рамките на 4 дни (придобита в обществото пневмония) или 6 дни (усложнени инфекции на кожата и кожните структури).

Препоръчителната обща продължителност на интравенозно и перорално лечение е 7-14 дни при придобита в обществото пневмония и 7-21 дни за усложнени инфекции на кожата и кожните структури.

Препоръчителната доза (400 mg един път на ден) и продължителността на лечението за показанието, което се лекува, не трябва да се надвишават.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, 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 възпаление на сухожилия/нарушение, свързано с лечение с хинолони

В предклинични изпитвания и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след приемане на моксифлоксацин, под формата на удължаване на QT-интервала. От съображения за безопасност на лекарствата, моксифлоксацин е противопоказан при пациенти с:

- Вродено или документирано придобито удължаване на QT-интервала

- Нарушения на електролитния баланс, особено при некоригирана хипокалиемия

- Клинично значима брадикардия

- Клинично значима сърдечна недостатъчност с намалена левокамерна фракция на изтласкване.

- Анамнеза за симптоматични аритмии.

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

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

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).

Ползата от лечението с моксифлоксацин, особено при инфекции с ниска степен на тежест трябва да бъде съобразено с информацията, съдържаща се в точката "Предупреждения и предпазни мерки".

<u>Удължаване на QTc-интервала и потенциални клинични състояния, свързани с удължаване на QT-интервала.</u>

Доказано е, че при някои пациенти моксифлоксацин удължава QTc-интервала на електрокардиограмата. При анализ на ЕКГ изследванията, получени в хода на програмата на клиничните изпитвания, удължаването на QTc-интервала с моксифлоксацин е 6 msec ± 26 msec, 1,4% в сравнение с началната стойност. Тъй като при жените се наблюдава склонност към по-удължен изходен QTc-интервал в сравнение с мъжете, възможно е те да са по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc-интервала. Пациенти в старческа възраст също могат да бъдат по-податливи на свързани с лекарството ефекти върху QTc-интервала.

Лечение, което може да намали нивата на калия трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи моксифлоксацин (вж. точка 4.3 и 4.5).

Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с текущи проаритмични състояния (особено при жени и пациенти в старческа възраст), като остра миокардна исхемия или удължаване на QT-интервала, тъй като това може да доведе до повишен риск от камерни аритмии (включително torsade de pointes) и сърдечен арест (вж. също точка 4.3). Степента на удължаване на QT-интервала може да нарастне с повишаване на концентрациите на лекарството. Поради това препоръчителната доза не трябва да се надвишава.

Ако по време на лечение с моксифлоксацин се появят признаци на сърдечна аритмия, лечението трябва да се прекрати и да се направи ЕКГ.

Свръхчувствителност/алергични реакции
Има съобщения за свръхчувствителност и алергични реакции след първото приложение на флуорохинолони, включително моксифлоксацин. Аиафилактичните реакции могат да прогресират до животозастрашаващ шок, дори след първото приложение. В тези случаи на клинично проявени тежки реакции на свръхчувствителност приложението на моксифлоксацин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (например лечение на шока).

Сърдечносъдови и мозъчно-съдови ефекти
Съобщава се за случаи на синдром на Kounis при пациенти, лекувани с Молоксин (вж. точка 4.8). Синдромът на Kounis се определя като вторични сърдечносъдови симптоми на алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, свързани с констрикция на коронарните артерии, потенциално водеща до миокарден инфаркт.

Тежки чернодробни нарушения
При приложение на моксифлоксацин има съобщения за случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до чернодробна недостатъчност (включително случаи с фатален изход) (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се консултират със своя лекар преди да продължат лечението, ако се появят признаци и симптоми на фулминантен хепатит, като бързо развиваща се астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия.

При поява на индикации за чернодробна дисфункция трябва да се направят 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 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.

Пациентите, предразположени към гърчове
Известно е, че хинолоните причиняват гърчове. Трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушения на ЦНС или при наличие на други рискови фактори, които могат да предразполагат към гърчове или снижават прага на възбудимост. В случай на гърчове, лечението с моксифлоксацин трябва да се преустанови и да се вземат подходящи мерки.

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.

Периферна невропатия
Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезия, 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 депресията или психотичните реакции прогресират до суицидни мисли и самонараняващо поведение, като опити за самоубийство (вж. точка 4.8). В случай, че пациентът развие такива реакции, лечението с моксифлоксацин трябва да се преустанови и да се вземат подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, когато моксифлоксацин трябва да се прилага при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психично заболяване.

Диария, свързана с антибиотици, включително колит
Има съобщения за свързана с антибиотици диария (antibiotic-associated diarrhoea, AAD) и свързан с антибиотици колит (antibiotic-associated colitis, AAC), включително псевдомембранозен колит и диария, свързана с *Clostridium difficile,* при употреба на широкоспектърни антибиотици, включително моксифлоксацин, като тежестта може да варира от лека диария до фатален колит. Поради това е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти, които по време на или след употреба на моксифлоксацин развиват тежка диария. Ако се подозира или се потвърди AAD или AAC провежданото в момента лечение с антибактериални средства, включително моксифлоксацин, трябва да се прекрати и незабавно да се предприемат адекватни терапевтични мерки. Освен това, необходимо е да се предприемат подходящи мерки за контрол на инфекциите за намаляване на риска от трансмисия. Лекарства, потискащи перисталтиката, са противопоказани при пациенти, които развиват тежка диария.

Пациенти с миастения гравис
Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с миастения гравис, тъй като може да засили симптомите им.

Тендинит, 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.

Аневризма и дисекация на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след употреба на флуорохинолони.

Съобщени са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Следователно 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 сърдечните клапи, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи

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

Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

При 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, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

Пациенти с бъбречно увреждане

Пациенти в старческа възраст с бъбречни нарушения трябва да използват моксифлоксацин с повишено внимание, ако не са в състояние да поддържат адекватен прием на течности, защото дехидратацията може да повиши риска от бъбречна недостатъчност.

Нарушения на зрението

При увреждане на зрението или поява на каквито и да е ефекти върху очите, незабавно трябва да се направи консултация с офталмолог (вж. точки 4.7 и 4.8).

Дисгликемия

Както при всички хинолони, нарушения в кръвната захар, включително и двете, хипогликемия и хипергликемия, са били докладвани (вж. точка 4.8), най-често при пациенти с диабет, получаващи съпътстващо лечение с перорално хипогликемично средство (напр. глибенкламид) или с инсулин. Докладвани са случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет, се

препоръчва внимателно проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.8).

Превенция на реакции на фоточувствителност
Доказано е, че хинолоните предизвикват поява на фоточувствителни реакции при пациенти. Проучванията обаче са доказали, че моксифлоксацин има по-малък риск от индуциране на фоточувствителност. Въпреки това пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват излагане на УВ лъчи или продължително излагане и/или силна слънчева светлина по време на лечение с моксифлоксацин (вж. точка 4.8).

Пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит
Пациентите с фамилна анамнеза или с наличен глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит са предразположени към хемолитични реакции при лечение с хинолони. Следователно, моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Пациенти с тазова възпалителна болест
При пациенти с усложнена тазова възпалителна болест (напр. свързана с тубо-овариален или тазов абсцес), за които е необходимо интравенозно лечение, лечението с Молоксин 400 mg филмирани таблетки не се препоръчва.

Тазова възпалителна болест може да бъде причинена от флуорохинолон-резистентна Neisseria gonorrhoeae. Затова в тези случаи моксифлоксацин трябва да се прилага емпирично едновременно с друг подходящ антибиотик (напр. цефалоспорин), освен ако може да се изключи моксифлоксацин-резистентна Neisseria gonorrhoeae. Ако до 3 дни след започване на лечението не се постигне клинично подобрение, терапията трябва да се преразгледа.

Пациенти със специални усложнени инфекции на кожата и кожните структури (cSSSi)
Клиничната ефикасност на интравенозен моксифлоксацин при лечение на тежки инфекции вследствие на изгаряния, фасциити и инфекции на диабетно стъпало с остеомиелит не е установена.

Взаимодействие с биологични тестове
Лечението с моксифлоксацин може да повлияе на културелното изследване за наличие на Mycobacterium spp. чрез потискане на бактериалния растеж и да доведе до фалшиво отрицателни резултати в проби, взети от пациенти, получаващи моксифлоксацин.

Пациенти с инфекции с метицилин-резистентни Staphylococcus aureus (MRSA)
Моксифлоксацин не се препоръчва за лечение на MRSA инфекции. В случай на предполагаема или установена инфекция, причинена от MRSA, трябва да се започне лечение с подходящо антибактериално средство (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация
Поради нежеланите реакции върху хрущяла при млади животни (вж. точка 5.3) употребата на моксифлоксацин при деца и юноши на възраст < 18 години е противопоказана (вж. точка 4.3).

Помощни вещества
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

- Антиаритмични лекарства от клас IA (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмични средства от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Антипсихотици (напр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд).
- Трициклични антидепресанти.
- Някои антимикробни средства (саквинавир, спарфлоксацин, еритромицин IV, пентамидин, противомаларийни препарати, особено халофантрин).
- Някои антихистамини (терфенадин, астемизол, мизоластин).
- Други (цизаприд, винкамин IV, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, които могат да понижават нивата на калий (напр. бримкови и тиазидни диуретици, лаксативи и клизми [високи дози], кортикостероиди, амфотерицин B) или лекарства, свързани с клинично значима брадикардия.

Между приложението на продукти, съдържащи дву- или тривалентни катиони (напр. антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, диданозин таблетки, сукралфат и продукти, съдържащи желязо или цинк) и това на моксифлоксацин трябва да има интервал от около 6 часа.

Едновременното приложение на активен въглен с перорална доза от 400 mg моксифлоксацин води до изразено предотвратяване на абсорбцията на лекарството и редуцирана системна наличност на лекарството с повече от 80%. Следователно, едновременната употреба на тези две лекарства не се препоръчва (освен в случаите на предозиране, вж. също точка 4.9).

След повторно дозиране при здрави доброволци, моксифлоксацин повишава Cmax на дигоксин с приблизително 30%, без да повлиява AUC или най-ниските нива (trough levels). Не са необходими предпазни мерки за използване с дигоксин.

В проучвания, проведени при диабетици доброволци, едновременното приложение на перорален моксифлоксацин и глибенкламид води до понижаване с приблизително 21% в пиковите плазмени концентрации на глибенкламид. Комбинацията от глибенкламид и моксифлоксацин теоретично може да доведе до лека и преходна хипергликемия. Наблюдаваните фармакокинетични промени на глибенкламид обаче не водят до промени на фармакодинамичните параметри (кръвна захар, инсулин). Затова не е наблюдавано клинично значим взаимодействие между моксифлоксацин и глибенкламид.

<u>Промени в INR</u>
Съобщени са голям брой случаи, показващи повишаване на пероралната антикоагулантна активност при пациенти, приемащи антибактериални средства, по-специално флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и някои цефалоспорини. Рискови фактори се явяват инфекциозни и възпалителни заболявания, възрастта и общото състояние на пациента. При тези обстоятелства е трудно да се прецени дали инфекцията или лечението причиняват нарушение в INR (международен нормализиран коефициент). Предпазна мярка е по-честото мониториране на INR. Ако е необходимо, пероралната дозировка на антикоагуланта трябва да се коригира съответно.

Клиничните проучвания не са установили взаимодействия след едновременно приложение на моксифлоксацин с: ранитидин, пробенецид, перорални контрацептиви, калциеви добавки, морфин, приложен парентерално, теофилин, циклоспорин или итраконазол.

In vitro проучвания с човешки цитохром P450 ензими подкрепят тези констатации. Като се вземат предвид тези резултати е малко вероятно метаболитно взаимодействие чрез цитохром P450 ензимите.

<u>Взаимодействие с храна</u>

Не е установено клинично значимо взаимодействие на моксифлоксацин с храни, включително и млечни продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Безопасността на моксифлоксацин при бременни жени не е оценявана. Проучванията 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 стави при незрели животни и обратими ставни травми, 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 кърмачки. Предклиничните данни показват, че малки количества моксифлоксацин се секретират в млякото. При липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане от флуорохинолони на хрущяла на носещите стави при незрели животни, кърменето е противопоказано по време на лечение с моксифлоксацин (вж. точка 4.3).

Фертилитет
Проучвания 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 проучвания за ефектите на моксифлоксацин върху способността за шофиране и работа с машини. Флуорохинолоните, включително моксифлоксацин, обаче могат да доведат до увреждане на способността на пациента за шофиране или работа с машини, поради реакции от страна на ЦНС (напр. световъртеж, остра, преходна загуба на зрение; вж. точка 4.8) или остра и краткотрайна загуба на съзнание (синкоп, вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да проверят как реагират на моксифлоксацин преди шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са изброени нежеланите реакции на базата на всички клинични изпитвания и получени от пост-маркетингови доклади с моксифлоксацин 400 mg (перорално приложение и секвенциална терапия), групирани по честоти.

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

При всяко групиране, в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта. Честотите са определени като:
- Много чести (≥ 1/10)
- 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 (не може да се предвиди от наличните данни)

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Суперинфек-ции, дължащи се				

	на резистентни бактерии или гъбички, например орална и вагинална кандидоза				
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия, левкопения(и), неутропения, тромбоцитопения, 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, включително много рядко животозастраша-ващ шок (вж. точка 4.4), алергичен оток/ангиоедем (включително оток на ларинкса, потенциално животозастраша-ващ, вж. точка 4.4)		
Нарушения на ендокринната система				Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперлипидемия	Хипергликемия, хиперурикемия	Хипогликемия, Хипогликемична кома (вж. точка 4.4)	
Психични нарушения*		Реакции на тревожност, психомоторна хиперактивност/ ажитация	Емоционална лабилност, депресия (в много редки случаи потенциално завършваща със самонараняващо поведение, като суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство, вж точка 4.4), халюцинации, делириум	Деперсонализация, психотични реакции (потенциално завършващи със самонараняващо поведение, като суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство, вж. точка 4.4)	
Нарушения на нервната система*	Главоболие, замайване	Пар- и дизестезия, нарушения на вкуса (включително агеузия в много	Хипоестезия, нарушения на обонянието (включително аносмия),	Хиперестезия	

		редки случаи), объркване и дезориентация, нарушения на съня (предимно безсъние), тремор, световъртеж, сънливост	абнормни сънища, нарушена координация (включително нарушения на походката, особено дължащи се на замайване или световъртеж.), гърчове (включително grand mal конвулсии, вж. точка 4.4), нарушено внимание, нарушения на речта, амнезия, периферна невропатия и полиневропатия		
Нарушения на очите*		Зрителните нарушения, включително диплопия и замъглено зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вж. точка 4.4)	Фотофобия	Преходна загуба на зрение (особено при реакции от страна на ЦНС, вж. точки 4.4 и 4.7) Увеит и двустранна остра трансилюминация на ириса (вж. точка 4.4)	
Нарушения на ухото и лабиринта*			Шум в ушите, нарушения на слуха, включително глухота (обикновено обратима)		
Сърдечни нарушения**	Удължаване на QT-интервала при пациенти с хилокалие-мия (вж. точки 4.3 и 4.4)	Удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.4), палпитации, тахикардия, предсърдно мъждене, стенокардия	Камерни аритмии, синкоп (т.е. остра и краткотрайна загуба на съзнание)	Неопределени аритмии, Torsade de pointes (вж. точка 4.4), сърдечен арест (вж. точка 4.4)	Синдром на Kounis
Съдови нарушения**		Вазодилатация	Хипертония, хипотония	Васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея (включително астматични състояния)			
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане, стомашно-чревни и коремни болки, диария	Намаляване на апетита и приема на храна, запек, диспепсия, флатуленция, гастрит, повишена амилаза	Дисфагия, стоматит, свързан с антибиотици, колит (включително псевдомембра-нозен колит, в много редки		

			случаи свързан с животозастрашаващи усложнения, вж. точка 4.4)		
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане (включително повишаване на LDH), повишени нива на билирубин, повишена гама-глутамил-трансфераза, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта	Жълтеница, хепатит (предимно холестатичен)	Фулминантен хепатит потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност (включително фатални случаи, вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, обрив, уртикария, суха кожа		Булозни кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашаваща, вж. точка 4.4)	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), фиксирана лекарствена ерупция, реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите*		Артралгия, миалгия	Тендинит (вж. точка 4.4), мускулни крампи, мускулни спазми, мускулна слабост	Разкъсване 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		Дехидрация	Бъбречно увреждане (включително повишаване на BUN и креатинин), бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)		
Обши нарушения и ефекти на мястото на		Неразположение (предимно астения или умора), болезнени	Оток		

приложение*		състояния (включително болка в гърба, гръдния кош, таза и крайниците), изпотяване			

* 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 мисли за самоубийство), 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).
** При пациентите, приемащи флуорохинолони, са съобщени случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (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
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма конкретни предпазни мерки, които да се препоръчат след случайно предозиране.В случай на предозиране, трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се предприеме ЕКГ мониториране, поради възможността от удължаване на QT-интервала.
Едновременно приложение на активен въглен с доза от 400 mg перорален моксифлоксацин ще намали системната наличност на лекарството с повече от 80%.Използването на въглен, рано по време на абсорбцията, може да бъде полезно за предотвратяване на прекомерно повишаване на системната експозиция на моксифлоксацин в случаи на перорално предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системна употреба, хинолонови антибактериални средства, флуорохинолони, АТС код: J01MA14

Механизъм на действие
Моксифлоксацин притежава in vitro активност срещу голям брой грам-положителни и грам-отрицателни патогени.

Бактерицидното действие на моксифлоксацин е резултат от инхибирането на двата тип II топоизомерази (ДНК гираза и топоизомераза IV), необходими за репликацията, транскрипцията и репарацията на бактериалната ДНК. Изглежда, че С8-метокси групата допринася за повишената активност и по-ниския подбор на резистентни мутанти на грам-положителните бактерии, в сравнение с С8-Н групата. Наличието на голям бициклоаминен заместител на С-7 позицията предпазва от ефективно навлизане, свързано с norA или pmrA гените, наблюдаван при някои грам-положителни бактерии.

Фармакодинамични проучвания показват, че моксифлоксацин притежава бактерициден ефект, зависим от концентрацията. Утановено е, че минималните бактерицидни концентрации (MBC) са в обхвата на минималните инхибиторни концентрации (MIC).

Влияние върху чревната флора при хора
След перорално приложение на моксифлоксацин са наблюдавани следните промени в чревната флора при доброволци: намалени са *Escherichia coli, Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. и *Klebsiella* spp., както и анаеробите *Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. 3а *Bacteroides fragilis* е отчетено повишение. Тези промени се нормализират в рамките на две седмици.

Механизъм на резистентност
Механизмите на резистентност, които инактивират пеницилини, цефалоспорини, аминогликозиди, макролиди и тетрациклиии не взаимодействат с антибактериалната активност на моксифлоксацин. Други механизми на резистентност, като защитни бариери (общи при *Pseudomonas aeruginosa)* и механизми на навлизане могат да повлияят чувствителността към моксифлоксацин.

In vitro резистентност към моксифлоксацин се развива постепенно чрез точкови мутации в двете тип II топоизомерази, ДНК гираза и топоизомераза IV. Моксифлоксацин е субстрат, който трудно преминава чрез механизмите на активно навлизане при грам-положителните организми.

Кръстосана резистентност е наблюдавана с други флуорохинолони. Тъй като обаче моксифлоксацин инхибира топоизомерази II и IV с подобна активност при някои грам-положителни бактерии, тези бактерии могат да са резистентни към други хинолони, но чувствителни към моксифлоксацин.

Гранични стойности

EUCAST клинични гранични стойности на MIC и гранични стойности с диск-дифузионен тест за моксифлоксацин (01.01.2014)

Микроорганизъм	**Чувствителност**	**Резистентност**
Staphylococcus spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
S. pneumoniae	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l ≤ 22 mm
Streptococcus Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
H. influenzae	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	≥ 0,5 mg/l ≤ 25 mm

M. catarrhalis	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Гранични стойности, несвързани с вида *	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* 'Гранични стойности, несвързани с вида са определени предимно въз основа на фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от MIC разпределенията на определени видове. Те са предназначени за използване само при видове, за които няма видово-специфична гранична стойност и не се използват при видове, където критериите за интерпретация предстои да бъдат определени.		

Микробиологична чувствителност

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове затова се изисква локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертен съвет, когато местната честота на резистентност е такава, че поставя под въпрос ползата от лекарството поне при някои видове инфекции

Обикновено чувствителни видове
Аеробни Грам-положителни микроорганизми *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus** (метицилин чувствителни) *Streptococcus agalactiae* (Група B) *Streptococcus milleri group** (*S. anginosus, S. constellatus and S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (Група A) *Streptococcus viridans* group (*S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus*)
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Acinetobacter baumanii* *Haemophilus influenzae** *Haemophilus parainfluenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Анаеробни микроорганизми *Fusobacterium* spp. *Prevotella* spp.
"Други" микроорганизми *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae** *Chlamydia trachomatis** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma genitalium* *Mycoplasma hominis* *Mycoplasma pneumoniae**
Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем
Аеробни Грам-положителни микроорганизми *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant)$^{+}$
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**[#] *Klebsiella pneumoniae**[#] *Klebsiella oxytoca* *Neisseria gonorrhoeae**[+] *Proteus mirabilis**
Анаеробни микроорганизми *Bacteroides fragilis** *Peptostreptococcus* spp.*
Наследствено резистентни микроорганизми
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Pseudomonas aeruginosa*
*Активността е доказана в достатъчна степен при чувствителни щамове в клинични проучвания на одобрени клинични показания. [#]ESBL-продуциращи щамове обикновено са резистентни към флуорохинолони. [+]Честота на резистентност > 50% в една или повече страни

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност
След перорално приложение моксифлоксацин се абсорбира бързо и почти напълно. Абсолютната бионаличност представлява приблизително 91%.

Фармакокинетиките са линейни в диапазона от 50-800 mg еднократна доза и до 600 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни. Пикови концентрации от 3,1 mg/1 се достигат в рамките на 0,5-4 часа след приложение на 400 mg перорална доза. Пиковите и минималните равновесни плазмени концентрации (400 mg веднъж дневно) са съответно 3,2 и 0,6 mg/1. В равновесно състояние експозицията в рамките на интервала на дозиране е приблизително 30% по-висока в сравнение след първата доза.

Разпределение
Моксифлоксацин се разпределя бързо към екстраваскуларното пространство; след доза от 400 mg е установена AUC от 35 m gh/1. Обемът на разпределение (Vss) в равновесно състояние е приблизително 21/kg.
In vitro и *ex vivo* експерименти показват свързване с протеин приблизително 40-42%, независимо от концентрацията на лекарството. Моксифлоксацин се свързва главно със серумния албумин.

Следните пикови концентрации (геометрична стойност) са установени след перорално приложение на еднократна доза от 400 mg моксифлоксацин.

Тъкан	**Концентрация**	**Съотношение Място: Плазма**
Плазма	3,1 mg/l	-
Слюнка	3,6 mg/l	0,75 – 1,3
Мехурна течност	1,6[1] mg/l	1,7[1]
Бронхиална мукоза	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Алвеоларни макрофаги	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Течност, покриваща епителa	20,7 mg/l	5 - 7
Максиларен синус	7,5 mg/kg	2,0
Етмоиден синус	8,2 mg/kg	2,1

Назални полипи	9,1 mg/kg	2,6
Интестинална течност	1,0[2] mg/l	0,8 – 1,4[2,3]
Женска полова система*	10,2[4] mg/kg	1,72[4]

* интравенозно приложение на еднократна доза 400 mg
[1] 10 часа след приложение
[2] несвързана концентрация
[3] от 3 часа до 36 часа след дозата
[4] в края на инфузията

Биотрансформация
Моксифлоксацин е подложен на биотрансформация фаза II и се екскретира чрез бъбреците и жлъчката / фекалиите като непроменено лекарство, както и под формата на компонент, съдържащ сяра (M1) и като глюкуронид (M2). M| и M2 са единствените метаболити от значение при хората, като и двата са микробиологично неактивни.

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

Елиминиране
Моксифлоксацин се елиминира от плазмата с краен елиминационен полуживот от приблизително 12 часа. Средната стойност на общият телесен клирънс след приложение на доза от 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. Бъбречният клирънс, възлизащ на около 24-53 ml/min, предполага частична тубулна реабсорбция на лекарството от бъбреците.

След приложение на доза от 400 mg, възстановяване от урината (приблизително 19% за непроменено лекарство, приблизително 2,5% за M1 и приблизително 14% за M2) и изпражненията (приблизително 25% за непроменено лекарство, приблизително 36% за M1 и не се установява M2), общо около 96%.

Едновременното приложение на моксифлоксацин с ранитидин или пробенецид не променя бъбречния клирънс на изходното лекарство.

Пациенти в старческа възраст и пациенти с ниско телесно тегло
По-високи плазмени концентрации са наблюдавани при здрави доброволци с ниско телесно тегло (като жени) и при доброволци в старческа възраст.

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

Чернодробно увреждане
Въз основа на фармакологичните проучвания, проведени до сега при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child-Pugh A, B), не е възможно да се определи дали има различия в сравнение със здрави доброволци. Увредената чернодробна функция е свързана с по-продължителна 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

Ефекти върху хемопоетичната система (леко понижаване на броя на еритроцитите и тромбоцитите) са наблюдавани при плъхове и маймуни. Както и при другите хинолони, хепатотоксичност (повишени чернодробни ензими и вакуолна дегенерация) се наблюдава при плъхове, маймуни и кучета. При маймуни се наблюдава токсичност върху ЦНС (гърчове). Тези ефекти са наблюдавани само след лечение с високи дози моксифлоксацин или след продължително лечение.

Моксифлоксацин, както другите хинолони, е генотоксичен в in vitro тестове с изпс; бактерии или клетки на бозайници. Тъй като тези ефекти могат да се обяснят с с гиразата в бактериите и при по-високи концентрации, с взаимодействие с топоизомераза II на клетки на бозайници, може да се определи прагова концентрация за генотоксичност. При in vivo тестове няма данни за генотоксичност, независимо от факта, че са използвани много високи дози моксифлоксацин. По този начин може да бъде предоставена достатъчна граница на безопасност на терапевтичната доза при хора. Моксифлоксацин не е канцерогенен при "initiation-promotion" проучване

Много хинолони са фоточувствителни и могат да предизвикат фототоксични, фотомугагенни и фотокарциногенни ефекти. За разлика от това е доказано, че моксифлоксацин няма фототоксични и фотогенотоксични свойства при изпитване в обширна програма на in vitro и in vivo проучвания. При същите условия други хинолони индуцират ефекти.

При високи концентрации, моксифлоксацин е инхибитор на бързата компонента на забавеното възстановяване на калиевата помпа на сърцето и може да причини удължаване на QT-интервала. Токсикологичните проучвания при кучета с перорални дози от > 90 mg/kg, водещи до плазмени концентрации > 16 mg/1, причиняват удължаване на QT-интервала, но не аритмии. Само след приложение на много високи кумулативни интравенозни дози, 50 пъти по-високи от дозата при хората (> 300 mg/kg), водещи до плазмени концентрации > 200 mg/l (повече от 40 пъти по-високи от терапевтично ниво), са наблюдавани обратими, нефатални камерни аритмии.

Хинолоните са известни, че причиняват увреждания на хрущяла на големите диартродиални (свързващи) стави при недоносени животни. Най-ниската перорална доза на моксифлоксацин, причиняваща токсичност на ставите при млади кучета е четири пъти по-висока от максималната препоръчителна терапевтична доза от 400 mg (при 50 mg тегло) върху база mg/kg, с плазмени концентрации два до три пъти по-високи от тези при максималната терапевтична доза.

Изпитванията за токсичност при плъхове и маймуни (повторно приложение до шест месеца) не разкриват риск от токсичност за очите. При кучета високите перорални дози (> 60 mg/kg), водещи до плазмени концентрации > 20 mg/1, причиняват промени в електроретинограмата, а в отделни случаи атрофия на ретината.

Репродуктивните проучвания, проведени при плъхове, зайци и маймуни показват преминаване на моксифлоксацин през плацентата. Проучванията при плъхове (перорално и интравенозно) и маймуни (перорално) не показват данни за тератогенност или увреждане на фертилитета след приложение на моксифлоксацин. Наблюдава се леко повишаване на честотата на малформации на прешлени и ребра при зародиши на зайци, но само при доза (20 mg/kg i.v.), което е свързвано с тежка токсичност за майката. Има нарастване на честотата на абортите при маймуни и зайци при човешки терапевтични плазмени концентрации. При плъхове се наблюдава понижаване на теглото на плода, по-голям брой аборти, леко повишаване на продължителността на бременността и повишена спонтанна активност при някои мъжки и женски екземпляри от потомството при дози, които са 63 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза на база mg/kg с плазмените концентрации в интервала на терапевтичната доза при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие
Хипромелоза 6 mPa·s
Макрогол 4000
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (OPA/Al/PVC-Al фолио блистери): 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 или 120 филмирани таблетки в кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални условия за съхранение и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20140208

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

Дата на първото разрешение за употреба: 26.06.2014
Дата на последното подновяване: 09.10.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12 Юни 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителната агенция по лекарствата http://www.bda.bg.