

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170368
Разрешение №	
ВГ/МА/МР -	65912 / 04-07-2024
Списание №	

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кимокс 400 mg филмирани таблетки
Kimoks 400 mg film-coated tablets

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg моксифлоксацин (*moxifloxacin*) (като хидрохлорид).
Помощно вещество с известно действие: оцветител сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Продълговати, двойноизпъкнали, бледо оранжеви филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Размерите на всяка таблетка са приблизително 20 mm x 8 mm.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кимокс е показан за лечение на следните бактериални инфекции при пациенти на възраст 18 и повече години, причинени от бактерии, чувствителни към моксифлоксацин (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

При следните показания Моксифлоксацин трябва да се използва само, когато се смята за неподходящо да се използват други антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за лечение на такива инфекции:

- Остър бактериален синусит (адекватно диагностициран)
- Остри екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит (адекватно диагностициран).

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



- Придобита в обществото пневмония, освен в тежки случаи
- Лека до умерена тазова възпалителна болест (т.е. инфекции на горния генитален тракт на жените, включително салпингит и ендометрит), без свързан тубо-овариален или тазов абсцес.

Кимокс не се препоръчва за употреба като монотерапия при лека до умерена тазова възпалителна болест, но трябва да се прилага в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин) поради повишената резистентност на *Neisseria gonorrhoeae* към моксифлоксацин, освен ако резистентната към моксифлоксацин *Neisseria gonorrhoeae* може да бъде изключена (вж. точки 4.4 и 5.1).

Кимокс може да се използва и за завършване на курс на лечение при пациенти, които са показали подобрене по време на първоначалното лечение с интравенозно приложение на моксифлоксацин за следните показания:

- Придобита в обществото пневмония
- Усложнени инфекции на кожата и кожните структури

Кимокс не трябва да се използва за започване на лечение за какъвто и да е тип инфекция на кожата и кожните структури или за тежка пневмония, придобита в обществото.

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка (възрастни)

Препоръчаната доза е една филмирана таблетка от 400 mg веднъж дневно.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко до тежко нарушение на бъбречната функция или при пациенти на хронична диализа, т.е. хемодиализа и продължителна амбулаторна перитонеална диализа (вж. точка 5.2 за повече информация).

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

Други специални популации

Не се налага коригиране 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



Филмираната таблетка трябва да се поглъща цяла с достатъчно количество течност и може да се приема независимо от приема на храна.

Продължителност на приложение

Кимокс трябва да се използва при следната продължителност на лечение:

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

Кимокс е изследван в клинични проучвания за лечение до 14 дни.

Секвенциално (интравенозно, последвано от перорално) лечение

В клинични проучвания със секвенциално лечение повечето пациенти преминават от интравенозно към перорално лечение в рамките на 4 дни (придобита в обществото пневмония) или 6 дни (усложнени инфекции на кожата и кожните структури). Препоръчаната обща продължителност на интравенозното и пероралното лечение е 7 - 14 дни за придобитата в обществото пневмония и 7 - 21 дни за усложнени инфекции на кожата и кожните структури.

Препоръчителната доза (400 mg веднъж дневно) и продължителността на лечението за лекуваното показание не трябва да се превишават.

4.3. Противопоказания

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

В предклинични изследвания и в изследвания при хора след експозиция на моксифлоксацин са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология под формата на удължаване на QT интервала. Поради причини, свързани с безопасността на лекарството, моксифлоксацин е противопоказан при пациенти със:

- Вродено или документирано придобито удължаване на QT интервала
- Електролитни смущения, особено при некоригирана хипокалиемия
- Клинично значима брадикардия
- Клинично значима сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване на лявата камера
- Минала анамнеза за симптоматични аритмии

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



Поради ограничените клинични данни моксифлоксацин също е противопоказан при пациенти с нарушена чернодробна функция (Child Pugh C) и при пациенти с повишение на трансаминазите > 5 пъти над ULN.

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 балансирана с информацията, съдържаща се в раздела с предупреждения и предпазни мерки.

Удължаване на QTc интервала и потенциални клинични състояния, свързани с удължаване на QTc
Установено е, че моксифлоксацин удължава QTc интервала на електрокардиограмата при някои пациенти. При анализа на ЕКГ, получени в програмата за клинично проучване, удължаването на QTc с моксифлоксацин е било $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, което е 1,4% в сравнение с изходното ниво. Тъй като жените са склонни да имат по-дълъг базов QTc интервал в сравнение с мъжете, те могат да бъдат по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc. Пациентите в старческа възраст също могат да бъдат по-податливи на ефекти, свързани с лекарства, засягащи QT интервала. Лекарства, които могат да намалят нивата на калий, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, получаващи моксифлоксацин (вж. също точки 4.3 и 4.5).

Моксифлоксацин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с продължителни 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 вентрикуларни аритмии (включително *torsade de pointes*) и сърдечен арест (вж. също точка 4.3). Степента на удължаване на QT може да се увеличи с нарастване на концентрациите на лекарството. Следователно максималната дневна доза не трябва да се превишава. Ако по време на лечението с моксифлоксацин се появят признаци за сърдечна аритмия, лечението трябва да бъде преустановено и да се извърши ЕКГ.

Свръхчувствителност/алергични реакции

Има съобщения за свръхчувствителност и алергични реакции след първото приложение на флуорохинолони, включително моксифлоксацин. Анафилактичните реакции могат да прогресират до животозастрашаващ шок дори след първото приложение. 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

При лечение с моксифлоксацин има съобщения за случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до чернодробна недостатъчност (включително фатални случаи) (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат със своя лекар преди продължаване на лечението, ако



развият признаци и симптоми на фулминантно чернодробно заболяване като бързо развиваща се астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, тенденция към кървене или чернодробна енцефалопатия.

В случаите, в които се появят признаци на чернодробна дисфункция, трябва да се извършат тестове/изследвания на чернодробната функция.

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 (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 и DRESS при приложение на моксифлоксацин, лечението с моксифлоксацин при този пациент никога не трябва да се възобновява.

Пациенти, предразположени към припадъци

Известно е, че хинолоните отключват припадъци. Употребата при пациенти с нарушения на ЦНС или при наличие на други рискови фактори, които могат да предразположат към припадъци или да намалят прага на припадъците, трябва да става с повишено внимание. В случай на припадъци лечението с моксифлоксацин трябва да бъде прекратено и да бъдат предприети 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

Има съобщения за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водеща до парестезии, хипоестезии, дизестезии или слабост при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, включително моксифлоксацин. Пациентите, лекувани с моксифлоксацин, трябва да бъдат съветвани да информират своя лекар преди продължаване на лечението, ако развият симптоми на невропатия като болка, парене, изтръпване, скованост или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратимо състояние (вж. точка 4.8).

Психични реакции



Психични реакции могат да настъпят дори и след първото приложение на хинолони, включително моксифлоксацин. В много редки случаи депресията или психотичните реакции са прогресирали до мисли за самоубийство и самонараняващо поведение като опити за самоубийство (вж. точка 4.8). В случай че пациентът развие такива реакции, употребата на моксифлоксацин трябва да бъде преустановена и да бъдат предприети подходящи мерки. Препоръчва се повишено внимание, ако моксифлоксацин трябва да се използва при психотични пациенти или при пациенти с анамнеза за психично заболяване.

Свързана с антибиотик диария, вкл. колит

Във връзка с употребата на широкоспектърни антибиотици, включително моксифлоксацин, има съобщения за свързана с антибиотик диария (AAD) и свързан с антибиотик колит (AAC), включително псевдомембранозен колит и диария, свързана с *Clostridium difficile*, които могат да варират по тежест от лека диария до фатален колит. Поради това е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които развият сериозна диария по време на или след употребата на моксифлоксацин. Ако има подозрения за или се потвърди AAD или AAC, извършващото се лечение с антибактериални средства, включително моксифлоксацин, трябва да се прекрати и незабавно да се предприемат адекватни терапевтични мерки.

Освен това трябва да се предприемат подходящи мерки за контрол на инфекциите, за да се намали рискът от предаване. Лекарства, инхибиращи перисталтиката, са противопоказани при пациенти, които развият сериозна диария.

Пациенти с миастения гравис

Моксифлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с миастения гравис, тъй като симптомите могат да се обострят.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесовото сухожилие), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорхинолони като има съобщения за такива, развили се дори до няколко месеца след прекратяване на лечението (вж. точки 4.3 и 4.8). 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. Засегнатия(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 на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечни клапи при пациенти приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

За това 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 вродена аномалия на сърдечната клапа, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекция на аортата, или вродена аномалия на сърдечната клапа, или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи:

- както за аневризма на аортата, така и за дисекция и регургитация / недостатъчност на сърдечната клапа (напр. нарушения на съединителната тъкан, като синдром на Марфан, синдром на Елерс-Данлос, синдром на Търнър, болест на Бехчет, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително
- за аневризма и дисекция на аортата (напр. васкуларни нарушения като, артериит на Такаясу, гигантоклътъчен артерит, известна атеросклероза или синдром на Съорген) или допълнително
- за регургитация/недостатъчност на сърдечната клапа (напр. инфекциозен ендокардит).

Рискът от аневризма и дисекция на аортата и тяхното разкъсване може също да се увеличи 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, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

Пациенти с бъбречно увреждане

Пациентите в старческа възраст с бъбречни нарушения трябва да използват моксифлоксацин внимателно, ако не са в състояние да поддържат адекватен прием на течности, тъй като дехидратацията може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност.

Нарушения на зрението

Ако възникнат нарушения на зрението или някакви ефекти върху очите, незабавно трябва да се потърси консултация със специалист (вж. точки 4.7 и 4.8).

Дисгликемия

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



Предотвратяване на реакции на фоточувствителност

Известно е, че хинолоните причиняват реакции на фоточувствителност. Въпреки това проучванията показват, че при моксифлоксацин има по-малък риск от възникване на фоточувствителност.

Независимо от това пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват експозиция на ултравиолетово облъчване или обширна и/или силна слънчева светлина по време на лечението с моксифлоксацин (вж. точка 4.8).

Пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Пациентите с фамилен анамнез или с действителен дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа са склонни към хемолитични реакции, когато се лекуват с хинолони. Следователно, при тези пациенти моксифлоксацин трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациентки с тазова възпалителна болест

При пациентки с усложнена тазова възпалителна болест (напр. свързана с тубо-овариален или тазов абсцес), за които се счита, че е необходимо интравенозно лечение, лечението с Кимокс не се препоръчва.

Тазовата възпалителна болест може да бъде причинена от резистентната към флуорохинолони *Neisseria gonorrhoeae*. Следователно, в такива случаи емпирично приложението на моксифлоксацин трябва да се прилага едновременно с друг подходящ антибиотик (напр. цефалоспорин), освен ако може да бъде изключена резистентната на моксифлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*. Ако не се постигне клинично подобрение след 3-дневно лечение, лечението трябва да се преразгледа.

Пациенти със специални усложнени инфекции на кожата и кожните структури (сSSSI)

Клиничната ефикасност на интравенозно приложението на моксифлоксацин при лечение на тежки инфекции след изгаряне, фасцит и инфекции на диабетно стъпало с остеомиелит не е установена.

Взаимодействие с биологични тестове

Лечението с моксифлоксацин може да повлияе на теста с култура от *Mycobacterium spp.* чрез потискане на микобактериалния растеж, причинявайки фалшиви отрицателни резултати в проби, взети от пациенти, които получават моксифлоксацин в момента.

Пациенти с инфекции с MRSA

Моксифлоксацин не се препоръчва за лечение на инфекции с метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA). В случай на подозирана или потвърдена инфекция, причинена от MRSA, лечението трябва да започне с подходящо антибактериално средство (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

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

Кимокс съдържа сънсет жълто алуминиев лак (E110): Може да предизвика алергични реакции.



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

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 моксифлоксацин и други лекарствени продукти, които могат да удължат QTc интервала. Това може да доведе до повишен риск от вентрикуларни аритмии, включително *torsade de pointes*. Следователно едновременното приложение на моксифлоксацин с някой от следните лекарствени продукти е противопоказано (вж. също точка 4.3):

- антиаритмични средства от клас IA (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмични средства от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- антипсихотични средства (напр. фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоприд)
- трициклически антидепресанти
- определени антимикробни средства (саквинавир, спарфлоксацин, еритромицин i.v., пентамидин, антималярийни средства, особено халофантрин)
- определени антихистамини (терфенадин, астемизол, мизоластин)
- други (цисаприд, винкамин i.v., бепридил, дифеманил).

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

Трябва да се остави интервал от около 6 часа между прилагането на продукти, съдържащи бивалентни или тривалентни катиони (напр. антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, диданозин таблетки, сукралфат и средства, съдържащи желязо или цинк) и прилагането на моксифлоксацин.

Едновременното приложение на активен въглен с перорална доза от 400 mg моксифлоксацин води до изразена превенция на абсорбцията на лекарството и намалена системна наличност на лекарството с повече от 80%. Поради това едновременната употреба на тези две лекарства не се препоръчва (с изключение на случаите на предозиране, вж. също точка 4.9).

След многократно дозиране при здрави доброволци моксифлоксацин повишава C_{max} на дигоксин с приблизително 30%, без да повлиява AUC или най-ниските нива. Не се изискват предпазни мерки при употреба с дигоксин.

В проучвания, проведени при доброволци с диабет, едновременното приложение на перорален моксифлоксацин с глибенкламид води до намаляване с приблизително 21% на пиковите плазмени концентрации на глибенкламид. Комбинацията от глибенкламид и моксифлоксацин може теоретично да доведе до лека и преходна хипергликемия. Въпреки това наблюдаваните фармакокинетични промени за глибенкламид не са довели до промени във фармакодинамичните



параметри (кръвна глюкоза, инсулин). Следователно между моксифлоксацин и глибенкламид не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие.

Промени в INR

Голям брой случаи, показващи повишаване на активността на пероралните антикоагуланти, са съобщени при пациенти, получаващи антибактериални средства, особено флуорохинолони, макролиди, тетрациклини, котримоксазол и някои цефалоспорини. Инфекциозните и възпалителни състояния, възрастта и общият статус на пациента изглежда са рискови фактори. При тези обстоятелства е трудно да се прецени дали инфекцията или лечението са причинили нарушението на INR (международно нормализирано съотношение, international normalised ratio). Предпазна мярка, която може да се предприеме, е INR да се наблюдава по-често. Ако е необходимо, дозата на пероралния антикоагулант трябва да се коригира, както е подходящо.

Клинични проучвания не показват взаимодействия след едновременното приложение на моксифлоксацин с: ранитидин, пробенецид, перорални контрацептиви, калциеви добавки, морфин, прилаган парентерално, теофилин, циклоспорин или итраконазол.

In vitro проучвания с човешки ензими от групата на цитохром P450 подкрепят тези находки. Като се имат предвид тези резултати, е малко вероятно метаболитно взаимодействие чрез ензимите от групата на цитохром P450.

Взаимодействие с храна

Моксифлоксацин няма клинично значимо взаимодействие с храна, включително млечни продукти.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на моксифлоксацин при бременност при хора не е оценена. 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 в носещите стави при незрели животни и обратими увреждания на ставите, описани при деца, получаващи някои флуорохинолони, моксифлоксацин не трябва да се използва при бременни жени (вж. точка 4.3).

Кърмене

Липсват данни за кърмещи жени. Предклиничните данни показват, че малки количества моксифлоксацин се секретират в кърмата. Поради липсата на данни при хора и поради експерименталния риск от увреждане от флуорохинолони на хрущяла в носещите стави при незрели животни, кърменето е противопоказано по време на лечението с моксифлоксацин (вж. точка 4.3).

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Не са извършвани проучвания на моксифлоксацин за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това флуорохинолоните, включително моксифлоксацин, могат да доведат до нарушаване на способността на пациента да шофира или да работи с машини поради реакции на ЦНС (напр. замаяност, 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 наблюдават как реагират на моксифлоксацин преди да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са изброени нежеланите реакции, базирани на всички клинични проучвания и получени от постмаркетингови съобщения с моксифлоксацин 400 mg (перорално и секвенциално лечение), сортирани по честота:

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

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят 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 (MedDRA)	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфекции	Супер- инфекции, дължащи се на резистентни бактерии или гъбички, напр. орална и вагинална кандидоза				
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия Левкопения(и) Неутропения Тромбоцитопе- ния Тромбоцитеми- я Кръвна еозинофилия Удължено протромбиново време/увеличен о INR		Увеличено ниво на протромбин/на малено INR Агранулоцитоза Панцитопения	
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. точка 4.4)	Анафилаксия, вкл. много рядко животозастра- шаващ шок (вж. точка 4.4) Алергичен едем/ ангиоедем (вкл. ларингеален оток, потенциално животозастра- шаващ, 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	
Психични Нарушения*		Реакции на тревожност Психомоторна Хиперактивност/ възбуда	Емоционална лабилност Депресия (в много редки случаи потенциално завършваща със самонараняващо поведение като суицидни идеации/мисли или опити за самоубийство, вж. точка 4.4) Халюцинации Делириум	Деперсонализация Психотични реакции (потенциално завършващи със самонараняващо поведение като суицидни идеации/мисли или опити за самоубийство, вж. точка 4.4)	
Нарушения на нервната система *	Главоболие Виене на свят	Пар- и дизестезия Нарушения на вкуса (вкл. агеузия в много редки случаи) Объркване и дезориентация Нарушения на съня (главно безсъние) Тремор Световъртеж Сънливост	Хипоестезия Нарушения на обонянието (вкл. аносмия) Патологични сънища Нарушена координация (вкл. нарушения на походката, особено поради замаяност или световъртеж) Припадъци вкл. гранд мал (вж. точка 4.4) Нарушено	Хиперестезия	



			внимание Нарушения на говора Амнезия Периферна невропатия и полиневропатия		
Нарушения на очите*		Зрителни нарушения, вкл. диплопия и замъглено зрение (особено в хода на реакциите на ЦНС, вж. точка 4.4)	Фотофобия	Преходна загуба на зрение (особено в хода на реакциите на ЦНС, вж. точки 4.4 и 4.7) Увеит и двустранна остра трансилюмина- ция на ириса (вж. точка 4.4)	
Нарушения на ухото и лабиринта*			Тинитус Увреждане на слуха, вкл. глухота (обикновено обратима)		
Сърдечни Нарушения**	Удължаване на QT при пациенти с хипокалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4)	Удължаване на QT (вж. точка 4.4) Сърцебиене Тахикардия Предсърдно мъждене Ангина пекторис	Вентрикуларни тахикардии Синкоп (т.е. остра и краткотрайна загуба на съзнание)	Неуточнени аритмии <i>Torsade de Pointes</i> (вж. точка 4.4) Сърдечен арест (вж. точка 4.4)	
Съдови Нарушения**		Вазодилатация	Хипертония Хипотония	Васкулит	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Диспнея (вкл. асматични състояния)			



Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Стомашночревна и коремна болка Диария	Понижаване на апетита и приема на храна Запек Диспепсия Флатуленция Гастрит Повишена амилаза	Дисфагия Стоматит Свързан с антибиотик колит (вкл. псевдомембранозен колит, в редки случаи свързан с животозастрашаващи усложнения, вж. точка 4.4)		
Хепатобилиарни нарушения	Увеличаване на трансаминазите	Чернодробно увреждане (вкл. повишаване на LDH) Повишен билирубин Повишена гамаглутамил-трансфераза Увеличаване на алкалната фосфатаза в кръвта	Жълтеница Хепатит (главно холестатичен)	Фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност (вкл. фатални случаи, вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус Обрив Уртикария Суша кожа		Булозни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашаващи, вж. точка 4.4)	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4) Фиксирана лекарствена ерупция Фоточувствителни реакции



					(вж.точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Артралгия Миалгия	Тендинит (вж. точка 4.4) Мускулни крампи Мускулни потрепвания Мускулна слабост	Разкъсване на сухожилие (вж. точка 4.4) Артрит Мускулна ригидност Екзацербация на симптомите на миастения гравис (вж. точка 4.4)	Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дехидратация	Бъбречно увреждане (вкл. повишаване на BUN и креатинина) Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Неразположение (главно астения или умора) Болезнени състояния (вкл. болка в гърба, гърдния кош, таза и крайниците) Изпотяване	Оток		



*Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системно-органични класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии, депресия, умора, нарушение на паметта, нарушения на съня 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).

Има много редки случаи на съобщаване на следните нежелани реакции след лечение с други флуорохинолони, които е възможно да възникнат по време на лечението 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 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма препоръчани специфични мерки след случайно предозиране. В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се извърши мониториране на ЕКГ поради възможността за удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на активен въглен с перорална доза от 400 mg моксифлоксацин ще намали системната наличност на лекарството с повече от 80%. Употребата на активен въглен в началото на абсорбцията може да бъде полезна за предотвратяване на прекомерното повишаване на системната експозиция на моксифлоксацин в случаи на предозиране при перорално приложение.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие



Моксифлоксацин има *in vitro* активност срещу широк спектър от грам-положителни и грам-отрицателни патогени.

Бактерицидното действие на моксифлоксацин е резултат от инхибирането и на двете топоизомерази тип II (ДНК гираза и топоизомераза IV), необходими за репликация, транскрипция и възстановяване на бактериалната ДНК. Изглежда, че С8-метокси групата допринася за повишената активност и по-ниската селекция на резистентни мутанти на грам-положителни бактерии в сравнение с С8-Н групата. Наличието на голям бициклоаминов заместител на позиция С-7 предотвратява активния ефлукс, свързан с *norA* или *pmrA* гените, наблюдавани при някои грам-положителни бактерии.

Фармакодинамичните проучвания показват, че моксифлоксацин притежава бактерицидно действие, зависимо от концентрацията. Установено е, че минималните бактерицидни концентрации (МВС) са в границите на минималните инхибиторни концентрации (MIC).

Ефект върху чревната флора при хора

Следните промени в чревната флора са наблюдавани при доброволци след перорално приложение на моксифлоксацин: При *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. и *Klebsiella* spp. се наблюдава намаление, както и при анаеробите *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. При *Bacteroides fragilis* се наблюдава увеличение. Тези промени се нормализират в рамките на две седмици.

Механизъм на резистентност

Механизмите на резистентност, които инактивират пеницилините, цефалоспорините, аминогликозидите, макролидите и тетрациклините, не влияят на антибактериалната активност на моксифлоксацин. Други механизми на резистентност като бариерите срещу проникване (често срещани при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизмите за ефлукс могат също да повлияят на чувствителността към моксифлоксацин.

In vitro резистентността към моксифлоксацин се развива поетапно чрез мутации на мишената и в двете топоизомерази тип II – ДНК гираза и топоизомераза IV. Моксифлоксацин е слаб субстрат за активните механизми за ефлукс в грам-положителни организми.

Кръстосана резистентност се наблюдава с други флуорохинолони. Въпреки това, тъй като моксифлоксацин инхибира еднакво активно топоизомераза II и IV в някои грам-положителни бактерии, такива бактерии могат да бъдат резистентни към други хинолони, но чувствителни на моксифлоксацин.

Критични граници

EUCAST клинични гранични стойности на MIC и гранични стойности от диск-дифузионен тест за моксифлоксацин (01.01.2012):

Микроорганизъм	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm



<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Гранични стойности, несвързани с определен вид*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Граничните стойности, несвързани с определен вид, са определени главно въз основа на фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от разпределението на MIC за конкретни видове. Те се използват само при видове, за които не е дадена видово специфична гранична стойност, и не са предназначени за използване при видове, за които все още предстои да се определят критериите за интерпретиране.

Микробиологична чувствителност

Разпределението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове, и е желателно да се получи информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертно мнение, когато честотата на локалната резистентност е такава, че ползата от лекарството поне при някои видове инфекции е под въпрос.

Обикновено чувствителни видове

Аеробни грам-положителни микроорганизми

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (чувствителни на метицилин)

Streptococcus agalactiae (група B)

Група *Streptococcus milleri** (*S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (група A)

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

Аеробни грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter baumannii

*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



<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> * <i>Staphylococcus aureus</i> (резистентни на метицилин) ⁺
<u>Аеробни грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> ** <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Организми с вродена резистентност
<u>Аеробни грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Активността е демонстрирана в достатъчна степен при чувствителни щамове в клинични проучвания на одобрени клинични показания. # - Щамове, продуциращи широкоспектърни бета лактамази (ESBL), са обикновено резистентни на 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 е приблизително 91%.

Фармакокинетиката е линейна в интервала 50–800 mg еднократна доза и до 600 mg веднъж дневно за период от 10 дни. След перорална доза от 400 mg пикови концентрации от 3,1 mg/l се постигат в рамките на 0,5–4 часа след приложението. Пиковите и най-ниските плазмени концентрации в равновесно състояние (400 mg веднъж дневно) са съответно 3,2 и 0,6 mg/l. В равновесно състояние експозицията в дозовия интервал е приблизително с 30% по-висока, отколкото след първата доза.

Разпределение

Моксифлоксацин се разпределя бързо в екстраваскуларните пространства; след доза от 400 mg се наблюдава AUC от 35 m·gh/l. Обемът на разпределение в равновесно състояние (V_{ss}) е приблизително 2 l/kg. *In vitro* и *ex vivo* експерименти показват свързване с протеините приблизително 40–42%, независимо от концентрацията на лекарството. Моксифлоксацин се свързва основно със серумния албумин.

Следните пикови концентрации (средна геометрична стойност) са наблюдавани след прилагане на единична перорална 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 лигавица	5,4 mg/kg	1,7–2,1
Алвеоларни макрофаги	56,7 mg/kg	18,6–70,0
Течност, покриваща епитела	20,7 mg/l	5–7
Максиларен синус	7,5 mg/kg	2,0
Етмоидален синус	8,2 mg/kg	2,1
Назални полипи	9,1 mg/kg	2,6
Интерстициална течност	1,0 ² mg/l	0,8–1,4 ^{2,3}
Женски генитален тракт*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* интравенозно приложение на единична доза от 400 mg

¹ 10 часа след приложение

² концентрация на несвързано лекарство

³ от 3 часа до 36 часа след дозата

⁴ в края на инфузия

Биотрансформация

Моксифлоксацин претърпява биотрансформация от фаза II и се екскретира чрез бъбреците и жлъчката/фекалиите като непроменено лекарство, както и под формата на сулфо-съединение (M1) и глюкуронид (M2). M1 и M2 са единствените метаболити, които са от значение за човека, като и двата са микробиологично неактивни.

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

Елиминиране

Моксифлоксацин се елиминира от плазмата със среден терминален полуживот от приблизително 12 часа. Средната стойност на общия телесен клирънс след доза от 400 mg варира от 179 до 246 ml/min. Бъбречният клирънс е около 24 – 53 ml/min, което предполага частична тубулна реабсорбция на лекарството от бъбреците.

След доза от 400 mg, възстановяването от урината (приблизително 19% за непромененото лекарство, приблизително 2,5% за M1 и приблизително 14% за M2) и фекалиите (приблизително 25% за непромененото лекарство, приблизително 36% за M1 и без възстановяване за M2) възлиза на приблизително 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

При здрави доброволци с ниско телесно тегло (като жени) и при доброволци в старческа възраст се наблюдават по-високи плазмени концентрации.



Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните свойства на моксифлоксацин не се различават значимо при пациенти с бъбречно увреждане (включително креатининов клирънс $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). С намаляването на бъбречната функция концентрациите на метаболита М2 (глюкуронид) се повишават с фактор от 2,5 (с креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Чернодробно увреждане

Въз основа на проведените досега фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child Pugh A, B), не е възможно да се определи дали има някакви различия в сравнение със здрави доброволци. Нарушената чернодробна функция е свързана с по-висока експозиция на М1 в плазмата, докато експозицията на основното лекарство е сравнима с експозицията при здрави доброволци. Няма достатъчно опит в клиничната употреба на моксифлоксацин при пациенти с нарушена чернодробна функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Ефекти върху хематопоеичната система (леко понижаване на броя на еритроцитите и тромбоцитите) са наблюдавани при плъхове и маймуни. Както при други хинолони, при плъхове, маймуни и кучета се наблюдава хепатотоксичност (повишени чернодробни ензими и вакуоларна дегенерация). При маймуни е възникнала токсичност на ЦНС (конвулсии). Тези ефекти се наблюдават само след третиране с високи дози моксифлоксацин или след продължително третиране.

Моксифлоксацин, подобно на други хинолони, е генотоксичен при *in vitro* тестове, използващи бактерии или клетки от бозайници. Тъй като тези ефекти могат да бъдат обяснени чрез взаимодействие с гиразата в бактериите и, при по-високи концентрации, чрез взаимодействие с топоизомераза II в клетките на бозайници, може да се определи прагова концентрация за генотоксичност. При *in vivo* тестове не е установено наличие на генотоксичност въпреки факта, че са използвани много високи дози моксифлоксацин. По този начин могат да се установят достатъчни граници на безопасност за терапевтичната доза при човека. Моксифлоксацин не е канцерогенен в проучване на инициация-активиране при плъхове.

Много хинолони са фотореактивни и могат да индуцират фототоксични, фотомутагенни и фотоканцерогенни ефекти. Противно на това за моксифлоксацин е доказано, че е лишен от фототоксични и фотогенотоксични свойства, когато е изследван в обстойна програма с проучвания *in vitro* и *in vivo*. При същите условия други хинолони индуцират ефекти. При високи концентрации моксифлоксацин е инхибитор на бързия компонент на забавения изправителен калиев поток на сърцето и по този начин може да доведе до удължаване на QT интервала. Токсикологичните проучвания, проведени при кучета с перорални дози $\geq 90 \text{ mg/kg}$, водещи до плазмени концентрации $\geq 16 \text{ mg/l}$, са довели до удължаване на QT интервала, но без аритмии. Само след много високо кумулативно интравенозно приложение с повече от 50 пъти дозата при хора ($> 300 \text{ mg/kg}$), водещо до плазмени концентрации $\geq 200 \text{ mg/l}$ (над 40 пъти терапевтичното ниво), са наблюдавани обратими нефатални камерни аритмии.

Известно е, че хинолоните причиняват лезии в хрущяла на основните диартродиални стави при незрели животни. Най-ниската перорална доза моксифлоксацин, причиняваща токсичност на



ставите при ювенилни кучета, е била четири пъти по-голяма от максималната препоръчителна терапевтична доза от 400 mg (при приемане на телесно тегло от 50 kg) на база mg/kg, с плазмени концентрации два до три пъти по-високи от максималната терапевтична доза.

Изследванията за токсичност при плъхове и маймуни (многократно дозиране до шест месеца) не показват данни за окулотоксичен риск. При кучета високи перорални дози (≥ 60 mg/kg), водещи до плазмени концентрации ≥ 20 mg/l, причиняват промени в електроретинограмата и в изолирани случаи атрофия на ретината.

Проучвания върху репродукцията, проведени върху плъхове, зайци и маймуни, показват преминаване на моксифлоксацин през плацентата. Проучвания при плъхове (перорално и интравенозно) и маймуни (перорално) не представят доказателства за тератогенност или увреждане на фертилитета след прилагане на моксифлоксацин. Леко повишена честота на малформации на прешлени и ребра е наблюдавана при зародиши на зайци, но само при доза (20 mg/kg интравенозно), която се свързва с тежка токсичност за майката. Наблюдава се увеличение на случаите на аборти при маймуни и зайци при терапевтични плазмени концентрации за хора. При плъхове се наблюдава намаляване на теглото на плодовете, увеличена пренатална загуба, леко увеличена продължителност на бременността и повишена спонтанна активност на някои мъжки и женски потомства при дози, които са 63 пъти максималната препоръчителна доза на база mg/kg с плазмени концентрации в обхвата на терапевтичната доза за хора.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Микрокристална целулоза
Нишесте, прежелатинизирано
Частично заместена, хидроксипропилцелулоза
Натриев лаурил сулфат
Натриев стеарилфумарат

Покритие:

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000
Талк
Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E 110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност



3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в блистери в твърди непрозрачни OPA/ALU/PVC фолио/ALU блистери. Всеки блистер съдържа 5 таблетки или 7 таблетки. Литографираната картонена кутия съдържа 1 блистер с 5 таблетки (5 таблетки) или 1 блистер със 7 таблетки (7 таблетки) или 2 блистера с 5 таблетки (10 таблетки) и листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALKALOID-INT d.o.o., Šlandrova ulica 4, 1231 Ljubljana - Črnuče
Словения
тел.: + 386 1 300 42 90
факс: + 386 1 300 42 91
имейл: info@alkaloid.si

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20170368

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 Декември 2017
Дата на последно подновяване: 23 Юни 2022

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2024

