

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Плевилоск, таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг.

Международное непатентованное наименование

Moxifloxacin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: моксифлоксацин (в виде моксифлоксацина гидрохлорида) — 400 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать: каждая таблетка содержит 125,6 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой, желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поверхности таблеток допускается шероховатость пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Плевилоск показан для лечения следующих бактериальных инфекций (у пациентов старше 18 лет), если они вызваны бактериями, чувствительными к моксифлоксацину (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1) и если антимикробные средства, рекомендуемые стандартами лечения, не могут быть применены либо оказались неэффективными:

- острый бактериальный синусит (при подтвержденном диагнозе);
- обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит;
- внебольничная пневмония, исключая пневмонию тяжелой степени;
- неосложненные (от легкой до средней степени тяжести) воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. сальпингита и эндометрита), не ассоциированные с тубоовариальным или тазовым абсцессом.

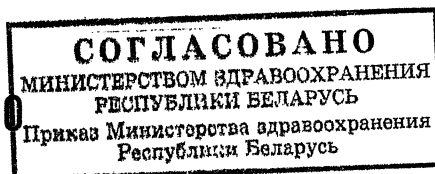
Плевилоск не рекомендуется для монотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза легкой и умеренной степени тяжести в связи с увеличением устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к моксифлоксацину; рекомендуется сочетание с другим соответствующим антибиотиком (например, из группы цефалоспоринов), если устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к моксифлоксацину не исключается (см. разделы 4.4 и 5.1).

Плевилоск может также использоваться для завершения курса терапии у пациентов, состояние которых улучшилось на фоне первоначального лечения моксифлоксацином в форме раствора для внутривенных инфузий, при следующих показаниях:

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Плевилоск не следует использовать в качестве первоначальной терапии инфекций кожи и мягких тканей или внебольничной пневмонии тяжелой степени.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных средств.



4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет по 1 таблетке (400 мг) 1 раз в день.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек от легкой до тяжелой степени, а также пациентам, находящимся на хроническом диализе, например, гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции печени ограничен (см. раздел 4.3).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с низкой массой тела

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Моксифлоксацин противопоказан детям и подросткам (< 18 лет). Эффективность и безопасность моксифлоксацина у детей и подростков не были изучены (см. раздел 4.3).

Продолжительность терапии

Длительность терапии зависит от типа инфекции, как указано в следующей таблице.

Тип инфекции	Продолжительность терапии (дней)
Острый бактериальный синусит	7
Обострение хронического обструктивного заболевания легких, включая бронхит	5-10
Внебольничная пневмония	10
Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза	14

В клинических исследованиях было изучено применение моксифлоксацина в форме таблеток, покрытых оболочкой, 400 мг, в течение 14 дней.

В клинических исследованиях перевод пациентов с инфузионной терапии на пероральную форму моксифлоксацина обычно производили в течение 4 дней (внебольничная пневмония) или 6 дней (осложненные инфекции кожи и мягких тканей) от начала лечения. Рекомендуемая суммарная продолжительность внутривенной и пероральной терапии составляет 7-14 дней при внебольничной пневмонии и 7-21 день при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей.

Не следует превышать рекомендуемую дозу (400 мг 1 раз в день) и продолжительность лечения.

Способ применения

Таблетку следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Плевилокс можно принимать вне зависимости от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата (см. раздел 6.1);
- беременность и период лактации (см. раздел 4.6);
- возраст младше 18 лет;
- наличие в анамнезе заболеваний сухожилий, связанных с применением хинолонов.

Как в доклинических исследованиях, так и в испытаниях на людях при введении моксифлоксацина наблюдались изменения электрофизиологии сердца в виде

продлонгации интервала QT. По соображениям безопасности моксифлоксацин противопоказан пациентам с:

- врожденными или приобретенными подтвержденными случаями удлинения интервала QT;
- нарушениями электролитного баланса, особенно при гипокалиемии;
- клинически значимой брадикардией;
- клинически значимой сердечной недостаточностью со сниженной фракцией левого желудочка;
- симптоматической аритмией в анамнезе.

Моксифлоксацин не следует использовать в сочетании с другими препаратами, которые удлиняют интервал QT (см. раздел 4.5).

В связи с ограниченным клиническим опытом, моксифлоксацин также противопоказан при печеночной недостаточности (класс C по классификации Child-Pugh) и у пациентов с увеличением уровня трансаминаз более чем в 5 раз от верхней границы нормы.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует избегать применения моксифлоксацина у пациентов, в анамнезе которых имеется развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон- или фторхинолонсодержащих лекарственных средств. Лечение таких пациентов моксифлоксацином следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения польза-риск.
Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. Следует рекомендовать пациенту при появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции, немедленно прекратить прием моксифлоксацина и обратиться к врачу. Рекомендуются оценивать соотношение между пользой от лечения моксифлоксацином и возможными рисками, перечисленными в разделе, особенно при легких инфекциях.

Удлинение интервала QTc и потенциально связанные с этим клинические состояния

Установлено, что моксифлоксацин удлиняет интервал QTc на электрокардиограммах некоторых пациентов. В ходе анализа ЭКГ, полученных в рамках программы клинических испытаний, пролонгация интервала QTc при приеме моксифлоксацина составила 6 ± 26 миллисекунд, что составляет 1,4% по сравнению с исходным уровнем. Ввиду того, что исходная длина интервала QTc у женщин больше, чем у мужчин, женщины могут быть более восприимчивы к действию препаратов, пролонгирующих QTc. Люди пожилого возраста также проявляют большую восприимчивость к эффектам препарата на интервал QTc.

Моксифлоксацин следует с осторожностью назначать пациентам с предрасполагающими к аритмиям состояниями (особенно женщинам и пожилым пациентам), такими как острая ишемия миокарда или удлинение интервала QT, ввиду повышенного риска желудочковых аритмий (включая тахикардию типа «пируэт») и остановки сердечной деятельности (см. раздел 4.3). Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу.

При возникновении симптомов сердечной аритмии в период лечения моксифлоксацином следует прекратить прием препарата и сделать ЭКГ.

Реакции гиперчувствительности

В некоторых случаях уже после первого применения препарата может развиваться гиперчувствительность и аллергические реакции. Очень редко анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока даже после первого применения препарата. В этих случаях моксифлоксацин следует отменить и провести необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

Тяжелые нарушения функции печени

Имеются сообщения о случаях развития молниеносного гепатита, потенциально приводящего к угрожающей жизни печеночной недостаточности, в том числе к летальному исходу. Следует предупредить пациентов о необходимости незамедлительно обратиться к врачу при появлении признаков печеночной недостаточности, таких как быстро нарастающая астения в сочетании с желтухой, темным цветом мочи, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатии.

При подозрении на нарушение функции печени необходимо провести оценку показателей ее функции с применением лабораторных или инструментальных методов.

Серьезные буллезные кожные реакции

При приеме моксифлоксацина сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.8). Следует проинформировать пациентов о том, что в случае появления симптомов поражений кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу прежде чем продолжать лечение моксифлоксацином.

Пациенты с предрасположенностью к судорогам

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорожного припадка. Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и с состояниями, подозрительными в отношении вовлечения ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорожных припадков или снижающими порог судорожной активности. При возникновении судорог необходимо прекратить прием моксифлоксацина и принять соответствующие меры.

Периферическая нейропатия

Имеются сообщения о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приводящей к парестезии, гипостезии, дизестезии или слабости у пациентов, получавших хинолоны, включая моксифлоксацин. Следует предупредить пациентов о необходимости обратиться к врачу перед продолжением лечения при появлении симптомов нейропатии, таких как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие необратимых состояний (см. раздел 4.8).

Психические реакции

Даже после первого применения хинолонов, включая моксифлоксацин, могут развиваться психические симптомы. В очень редких случаях депрессия и психотические реакции вызвали суицидальные мысли и самоагрессию, в том числе попытки самоубийства (см. раздел 4.8). В случае, если у пациента развиваются указанные реакции, прием моксифлоксацина следует прекратить и принять соответствующие меры. Следует с осторожностью применять моксифлоксацин у пациентов с психическими нарушениями, в том числе в анамнезе.

Диарея и колит, ассоциированные с применением антибиотиков

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая

моксифлоксацин, сопряжено с риском развития колита, ассоциированного с приемом антибиотиков, в том числе псевдомембранозного колита, и диареи, вызываемой *Clostridium difficile*. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения моксифлоксацином или после его завершения наблюдается тяжелая диарея. В случае развития диареи или колита, ассоциированных с применением антибиотиков, или при подозрении на них необходимо прекратить антибиотикотерапию и немедленно принять соответствующие меры. Пациентам, у которых наблюдается тяжелая диарея, противопоказаны препараты, ингибирующие перистальтику кишечника.

Миастения гравис

Моксифлоксацин следует использовать с осторожностью у больных с миастенией гравис, поскольку препарат может обострять симптомы данного заболевания.

Тендинит и разрыв сухожилия

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременную терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения костикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием моксифлоксацина и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии (см. разделы 4.3 и 4.8).

Аневризма и расслоение аорты, регургитация/недостаточность сердечного клапана

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты, особенно у пациентов пожилого возраста, регургитации аортального и митрального клапана после применения фторхинолонов. Были получены сообщения о развитии аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом, (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечных клапанов у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.8).

Фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии у пациентов с аневризмой или врожденным пороком сердечного клапана в анамнезе, либо имеющих аневризму и/или расслоение аорты или заболевание сердечного клапана, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к их развитию:

- одновременно аневризма и расслоение аорты, и регургитация/недостаточность сердечного клапана (например, патология соединительной ткани, такая как синдром Марфана или Элерса-Данлоса синдром, Тернера синдром, болезнь Бехчета, гипертензия, ревматоидный артрит);

- аневризма и расслоение аорты (например, сосудистые заболевания, такие как артериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, или известный атеросклероз, или синдром Шегрена);

- регургитация / недостаточность сердечного клапана (например, инфекционный эндокардит).

Риск развития аневризмы и расслоения аорты, и ее разрыв, может быть повышен у пациентов, одновременно принимающих системные кортикостероиды.

В случае появления внезапной боли в животе, груди или спине пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой одышки, нового приступа учащенного сердцебиения, отека живота или нижних конечностей.

Пациенты с нарушением функции почек

Пожилым пациентам с нарушениями функции почек следует применять моксифлоксацин с осторожностью, если они не получают достаточное количество жидкости, так как дегидратация повышает риск развития почечной недостаточности.

Расстройства зрения

Если нарушается зрение или наблюдаются другие изменения со стороны глаз, то необходимо немедленно обратиться за консультацией к офтальмологу (см. разделы 4.7 и 4.8).

Дисгликемия

Как и в случае других фторхинолонов, на фоне применения моксифлоксацина наблюдались нарушения уровня глюкозы, включая гипогликемию и гипергликемию (см. раздел 4.8). Дисгликемия в основном отмечалась у пациентов с сахарным диабетом, особенно пожилого возраста, которые получали моксифлоксацин одновременно с пероральными сахароснижающими средствами (например, производными сульфонилмочевины) или инсулином. Имеются сообщения о случаях развития гипогликемической комы. У пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Предотвращение фоточувствительности

При применении хинолонов отмечаются реакции фоточувствительности. По данным исследований, применение моксифлоксацина сопровождается более низким риском развития фоточувствительности. Тем не менее, пациентам, получающим моксифлоксацин, следует избегать прямых солнечных лучей и ультрафиолетового облучения.

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Пациенты с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и пациенты, имеющие ее в семейном анамнезе, предрасположены к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами. Поэтому в данной категории пациентов моксифлоксацин следует использовать с осторожностью.

Пациенты с воспалительными заболеваниями органов малого таза

Для пациентов с осложненными воспалительными заболеваниями тазовых органов (например, связанными с tuboовариальными или тазовыми абсцессами), для которых показано внутривенное лечение, прием моксифлоксацина в таблетках по 400 мг не рекомендуется.

Воспалительные заболевания тазовых органов могут быть вызваны *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивой к фторхинолонам. Поэтому в случаях эмпирического лечения моксифлоксацин следует сочетать с другими соответствующими антибиотиками (например, из группы цефалоспоринов), если невозможно исключить устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к моксифлоксацину. Если после 3 дней лечения не достигнуто клиническое улучшение, терапия должна быть пересмотрена.

Пациенты с осложненными инфекциями кожи и подкожных тканей

Клиническая эффективность моксифлоксацина не доказана в лечении инфекций при тяжелых ожогах, фасциитах и инфицированной «диабетической стопе» с остеомиелитом.

Влияние на результаты биологических тестов

Прием моксифлоксацина может оказывать влияние на проведение культурального теста по обнаружению микобактерий (*Mycobacterium* spp.). Поскольку

моксифлоксацин подавляет рост микобактерий, это приводит к получению ложноотрицательных результатов у пациентов, принимающих препарат.

Инфекции, вызываемые золотистым стафилококком, резистентным к метициллину

Моксифлоксацин не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных золотистым стафилококком, резистентным к метициллину (MRSA). При подозрении, а также при подтвержденной инфекции, вызванной MRSA, необходимо начинать лечение соответствующими антибактериальными средствами (см. раздел 5.1).

Дети

В исследованиях на неполовозрелых животных было выявлено неблагоприятное воздействие моксифлоксацина на хрящевую ткань (см. раздел 5.3). По этой причине моксифлоксацин противопоказан детям и подросткам младше 18 лет (см. раздел 4.3).

Вспомогательные вещества

Вследствие наличия в составе таблеток лактозы моногидрата пациентам с непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует применять данный препарат.

Каждая таблетка Плевилокса содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть по сути не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие с лекарственными препаратами

Препараты, удлиняющие интервал QTc

Нельзя исключать возможность аддитивного эффекта моксифлоксацина и других препаратов, пролонгирующих интервал QTc. Это может увеличить риск развития желудочковых аритмий, в том числе двунаправленной тахикардии. Как следствие, прием моксифлоксацина с любым из нижеперечисленных препаратов противопоказан (см. раздел 4.3):

- антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- антипсихотические препараты (например, фенотиазины, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
- трициклические антидепрессанты;
- некоторые противомикробные препараты (саквинавир, спарфлоксацин, внутривенный эритромицин, пентамидин, противомаларийные препараты, особенно галофантрин);
- некоторые антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин);
- прочие (цизаприд, внутривенный винкамин, бепридил, дифеманил).

Моксифлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих препараты, которые могут снижать уровень калия в крови (петлевые и тиазидные диуретики, слабительные и клизмы (в больших дозах), кортикостероиды, амфотерицин В), или препараты, которые могут вызывать клинически значимую брадикардию.

Антацидные средства, поливитамины и минералы

Необходимо соблюдать интервал в 6 часов между приемом моксифлоксацина и препаратов, содержащих би- или тривалентные катионы, таких как антациды, содержащие магний или алюминий, диданозин, сукральфат, препараты железа и цинка. Прием моксифлоксацина одновременно с этими средствами может приводить к нарушению всасывания моксифлоксацина вследствие образования хелатных комплексов с многовалентными катионами, содержащимися в этих препаратах. В результате концентрация моксифлоксацина в плазме может быть значительно ниже

желаемой.

Активированный уголь

При одновременном приеме внутрь активированного угля и моксифлоксацина в дозе 400 мг системная биодоступность препарата снижается более, чем на 80% в результате торможения его абсорбции. Одновременное применение моксифлоксацина и активированного угля не рекомендуется (за исключением случаев передозировки, см. раздел 4.9).

Дигоксин

Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При назначении повторных доз моксифлоксацина у здоровых лиц максимальная концентрация дигоксина увеличивалась приблизительно на 30%, при этом площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и минимальная концентрация дигоксина не изменяются.

Глибенкламид

В исследованиях на пациентах, страдающих сахарным диабетом, одновременное применение моксифлоксацина и глибенкламида сопровождалось снижением максимальной концентрации глибенкламида в плазме крови на 21%. Одновременное применение моксифлоксацина и глибенкламида может, в теории, вызывать легкую преходящую гипергликемию. Однако наблюдаемые изменения фармакокинетики глибенкламида не сопровождались изменениями его фармакодинамики (уровня глюкозы в крови, уровня инсулина). Таким образом, взаимодействие между моксифлоксацином и глибенкламидом не является клинически значимым.

Изменение международного нормализованного отношения (МНО)

У пациентов, получавших пероральные антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в особенности с фторхинолонами, макролидами, тетрациклинами, ко-тримоксазолом и некоторыми цефалоспоридами, отмечаются случаи повышения антикоагуляционной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующего воспалительного процесса), возраст и общее состояние пациента. У пациентов, получающих совместное лечение моксифлоксацином и антикоагулянтами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу пероральных противосвертывающих препаратов.

В клинических исследованиях было показано отсутствие взаимодействия между моксифлоксацином и ранитидином, пробеницидом, пероральными контрацептивными средствами, кальцийсодержащими добавками, морфином, теофиллином, циклоспорином и итраконазолом.

Эти результаты были подтверждены в исследованиях с человеческим цитохромом P450 *in vitro*. Таким образом, метаболическое взаимодействие, опосредованное цитохромом P450, маловероятно.

Взаимодействие с продуктами питания

Моксифлоксацин не взаимодействует с пищей, включая молочные продукты.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность моксифлоксацина при беременности не установлена. Исследования на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Риск для человека не установлен. Поскольку в экспериментах на неполовозрелых животных наблюдалось повреждение опорных хрящей под действием фторхинолонов, а у детей, получавших некоторые фторхинолоны, было отмечено обратимое повреждение суставов, применение моксифлоксацина во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Данные о применении моксифлоксацина у женщин в период лактации и кормления грудью отсутствуют. Согласно данным доклинических исследований, небольшое количество моксифлоксацина выделяется с грудным молоком. Ввиду отсутствия соответствующих клинических данных и повреждающего действия моксифлоксацина на развитие и рост ткани хряща в опорных суставах у неполовозрелых животных, применение моксифлоксацина в период лактации противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

В доклинических исследованиях влияния моксифлоксацина на фертильность не было выявлено (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований не проводилось. Фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут приводить к нарушению способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами вследствие реакций со стороны ЦНС (головокружение, острая преходящая потеря зрения, см. раздел 4.8), которые могут оказать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

В таблице ниже перечислены нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения при применении моксифлоксацина в дозе 400 мг (пероральная и ступенчатая терапия).

За исключением тошноты и диареи, частота встречаемости нежелательных реакций не превышала 3%.

Нежелательные явления сгруппированы по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости. Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	суперинфекции, вызванные резистентными бактериями или грибами, например, оральная и вагинальная кандидоз	часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, эозинофилия, увеличение протромбинового времени/увеличение МНО	нечасто
	уменьшение протромбинового времени/уменьшение МНО, агранулоцитоз	очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	аллергические реакции (см. раздел 4.4)	нечасто
	анафилаксия, в т.ч. очень редкий угрожающий жизни шок (см. раздел 4.4), аллергический отек/ангионевротический отек (включая ларингеальный отек, потенциально угрожающий жизни, см. раздел 4.4)	редко
Нарушения метаболизма и питания	гиперлипидемия	нечасто
	гипергликемия, гиперурикемия	редко
	гипогликемия	очень редко
Психические	реакции тревожности, психомоторная	нечасто

нарушения*	гиперактивность / возбуждение	
	эмоциональная лабильность, депрессия (в очень редких случаях может сопровождаться самоагрессией, в том числе суицидальными мыслями или попытками суицида, см. раздел 4.4), галлюцинации	редко
	деперсонализация, психотические реакции (потенциально приводящее к самоповреждающему поведению, такому как суицидальное мышление/мысли или попытки суицида, см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны нервной системы*	головная боль, головокружение	часто
	парестезия и дизестезия, нарушение вкусовых ощущений (в т. ч. агевзия в очень редких случаях), спутанность сознания и дезориентация, нарушения сна (в основном бессонница), тремор, вертиго, сонливость	нечасто
	гипестезия, расстройства обоняния (включая аносмию), необычные сновидения, нарушенная координация (включая нарушения походки, особенно в результате головокружения и вертиго), судорожные припадки, в т. ч. эпилептические припадки (см. раздел 4.4), нарушение внимания, расстройства речи, амнезия, периферическая нейропатия и полинейропатия	редко
	гиперестезия	очень редко
Нарушения со стороны органа зрения*	расстройства зрения, в т. ч. диплопия и нечеткое зрение (особенно в сочетании с реакциями ЦНС, см. раздел 4.4)	нечасто
	фотофобия	редко
	временная потеря зрения (особенно в сочетании с реакциями ЦНС, см. разделы 4.4 и 4.7), увеит и двусторонняя острая трансллюминация радужной оболочки глаза (см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*	тиннитус, нарушения слуха, в т. ч. глухота (обычно обратимая)	редко
Нарушения со стороны сердца	удлинение интервала QT у пациентов с гипокалиемией (см. разделы 4.3 и 4.4)	часто
	удлинение интервала QT (см. раздел 4.4), пальпитация, тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия	нечасто
	желудочковая тахикардия, синкопа (т.е. резкая и непродолжительная потеря сознания)	редко
	неспецифичная аритмия, двунаправленная тахикардия (см. раздел 4.4), остановка сердца (см. раздел 4.4)	очень редко

Нарушения со стороны сосудов	вазодилатация	нечасто
	гипертензия, гипотензия	редко
	васкулит	очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка (в т. ч. астматическое состояние)	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, рвота, желудочно-кишечные и абдоминальные боли, диарея	часто
	анорексия, запор, диспепсия, метеоризм, гастрит, повышение уровня амилазы	нечасто
	дисфагия, стоматит, колиты, связанные с приемом антибиотиков (в т. ч. псевдомембранозный колит, в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями, см. раздел 4.4)	редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение уровня трансаминаз	часто
	нарушение функции печени (в т. ч. повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), повышение билирубина, повышение гамма-глутамил-транспептидазы, повышение щелочной фосфатазы в крови	нечасто
	желтуха, гепатит (преимущественно холестатический)	редко
	фульминантный гепатит, потенциально приводящий к угрожающей жизни печеночной недостаточности (в т.ч. фатальной, см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд, сыпь, крапивница, сухость кожи	нечасто
	буллезные реакции кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально угрожающий жизни, см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*	артралгия, миалгия	нечасто
	тендинит (см. раздел 4.4), мышечные судороги, мышечная слабость	редко
	разрыв сухожилия (см. раздел 4.4), артрит, мышечная ригидность, ухудшение симптомов тяжелой миастении (см. раздел 4.4)	очень редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	дегидратация	нечасто
	нарушение функции почек (в т. ч. повышение азота мочевины крови и креатинина), почечная недостаточность (см. раздел 4.4)	редко
Общие нарушения и реакции в месте введения*	общее недомогание (преимущественно астения или утомляемость), болезненное состояние (в т. ч. боль в спине, груди, тазовой области и конечностях), потливость	нечасто
	отек	редко

* – Были зарегистрированы сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека и органы чувств (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска.

Были получены сообщения о случаях развития аневризмы и расслоения аорты, иногда осложненных разрывом (включая случаи с летальным исходом), регургитации/недостаточности сердечного клапана у пациентов, принимавших фторхинолоны (см. раздел 4.4).

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения польза-риск лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», www.rceth.by).

4.9 Передозировка

Специфического антидота нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию с ЭКГ-мониторингом ввиду возможного удлинения интервала QT. Немедленный прием активированного угля после таблеток Плевилокса помогает предотвратить излишнее увеличение системного воздействия моксифлоксацина. При одновременном приеме активированного угля и 400 мг моксифлоксацина системная биодоступность моксифлоксацина снижается более чем на 80%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Антибактериальные средства, производные фторхинолона. Фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA14.

Механизм действия

Моксифлоксацин имеет активность *in vitro* против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных организмов.

Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием обоих типов топоизомеразы II (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) – ферментов, контролирующих репликацию, транскрипцию и репарацию ДНК микробной клетки.

Установлено, что С8-метокси-группа в структуре моксифлоксацина повышает активность препарата против грамположительных микроорганизмов и способствует селекции устойчивых штаммов грамположительных бактерий по сравнению с С8-Н-группой. Наличие азабициклоструктуры в положении С-7 в структуре предотвращает активный эффлюкс, связанный с генами *Nor A* или *pmr A*, наблюдаемый у определенных грамположительных бактерий.

Фармакодинамические исследования продемонстрировали концентрационно-зависимую бактерицидную активность моксифлоксацина. Минимальные бактерицидные концентрации лекарственного средства в целом близки к минимальным ингибирующим концентрациям.

2042 Б-2020

Влияние на кишечную микрофлору человека

В исследованиях, проведенных на добровольцах, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина: снижение концентраций *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., а также анаэробов *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. Для *Bacteroides fragilis* наблюдалось увеличение концентрации. Эти изменения были обратимыми в течение двух недель.

Механизм формирования резистентности

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не нарушают антибактериальную активность моксифлоксацина. Другие механизмы резистентности, такие как барьеры, препятствующие проникновению (у *Pseudomonas aeruginosa*), и механизмы оттока, могут влиять на чувствительность к моксифлоксацину.

В исследованиях *in vitro* показано, что резистентность к моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций в обоих типах топоизомеразы II, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Моксифлоксацин является слабым субстратом для механизмов активного оттока в грамположительных микроорганизмах.

Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к хинолонам. Тем не менее, некоторые устойчивые к другим хинолонам грамположительные микроорганизмы сохраняют чувствительность к моксифлоксацину.

Пределы чувствительности

Клинические предельные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) и диаметры зон диффузии диска моксифлоксацина, установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST) (версия 9.0 от 01.01.2019 г., www.eucast.org)

Микроорганизм	Пограничные значения МИК (мг/л)		Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)	
	Чувствительность	Резистентность	Чувствительность	Резистентность
	≤	>	≥	<
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,25	28 ^{A,B}	28 ^{A,B}
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	22 ^{A,C}	22 ^{A,C}
<i>Streptococcus</i> группы A, B, C, G	0,5	0,5	19 ^{A,C}	19 ^{A,C}
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125	0,125	28 ^{D,E}	28 ^{D,E}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,25	26 ^{D,E}	26 ^{D,E}
<i>Enterobacterales</i>	0,25	0,25	22	22
ФК/ФД (невидо-специфические) Пограничные значения	0,25	0,25	—	—

А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином.

В. Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, также расцениваются как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и

офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к норфлоксацину, следует определять чувствительность к каждому препарату.

С. Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, расцениваются как чувствительные к левофлоксацину и моксифлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к норфлоксацину, следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально.

Д. Для скрининга резистентности к фторхинолонам может быть использован диск с налидиксовой кислотой.

Е. Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте, следует расценивать как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к налидиксовой кислоте, следует определять чувствительность к каждому препарату, так как такие изоляты могут быть резистентными к фторхинолонам.

Микробиологическая чувствительность

Микробиологическая чувствительность к антибиотикам изменяется в зависимости от региона и с течением времени. Желательно принимать во внимание локальные данные по чувствительности, особенно, если речь идет о лечении тяжелых инфекций. Следует проконсультироваться с экспертами, если локальные данные о резистентности ставят под вопрос эффективность лекарственного средства для лечения некоторых типов инфекций.

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

- *Gardnerella vaginalis*
- *Staphylococcus aureus** (метициллин-резистентный)
- *Streptococcus agalactiae* (Группа В)
- *Группа Streptococcus milleri** (*S. anginosus*, *S. constellatus* и *S. intermedius*)
- *Streptococcus pneumoniae**
- *Streptococcus pyogenes** (Группа А)
- *Группа Streptococcus viridans* (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivaris*, *S. thermophilus*)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Acinetobacter baumannii*
- *Haemophilus influenzae**
- *Haemophilus parainfluenzae**
- *Legionella pneumophila*
- *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Анаэробные микроорганизмы:

- *Fusobacterium* spp.
- *Prevotella* spp.

Прочие микроорганизмы:

- *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**
- *Chlamydia trachomatis**
- *Coxiella burnetii*
- *Mycoplasma genitalum*
- *Mycoplasma hominis*
- *Mycoplasma pneumoniae**

Микроорганизмы, для которых возможно наличие приобретенной резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

- *Enterococcus faecalis**

- *Enterococcus faecium**
 - *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный) +
- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Enterobacter cloacae**
- *Escherichia coli**
- *Klebsiella pneumoniae* *#
- *Klebsiella oxytoca*
- *Neisseria gonorrhoeae* *+
- *Proteus mirabilis**

Аэробные микроорганизмы:

- *Bacteroides fragilis**
- *Peptostreptococcus* spp.*

Природно устойчивые микроорганизмы

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Pseudomonas aeruginosa*

* – Чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

– БЛРС-продуцирующие штаммы часто имеют резистентность к фторхинолонам.

+ – Частота резистентности > 50% в одном или более государствах.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

При пероральном приеме моксифлоксацин всасывается быстро и почти полностью. Абсолютная биодоступность составляет около 91%.

Фармакокинетика моксифлоксацина при приеме в дозе от 50 до 800 мг однократно, а также по 600 мг/сутки в течение 10 дней, является линейной. После однократного приема 400 мг моксифлоксацина максимальная концентрация (C_{max}) в крови достигается в течение 0,5-4 часов и составляет 3,1 мг/л. Максимальная и минимальная концентрации в плазме в равновесном состоянии (400 мг однократно ежедневно) были 3,2 и 0,6 мг/л, соответственно. В равновесном состоянии воздействие лекарственного средства в пределах интервала дозирования примерно на 30% выше, чем после первой дозы.

Распределение

Моксифлоксацин очень быстро распределяется во внесосудистом русле; после приема 400 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляет 35 мг/ч/л. Равновесный объем распределения (V_{ss}) моксифлоксацина приблизительно 2 л/кг. В исследованиях *in vitro* и *ex vivo* связывание моксифлоксацина с белками составило примерно 40-42% независимо от концентрации лекарственного средства. Моксифлоксацин в основном связывается с альбуминами плазмы.

После перорального приема однократной дозы моксифлоксацина 400 мг наблюдали следующие максимальные концентрации (среднее геометрическое):

Ткань	Концентрация	Уровень в плазме крови
Плазма	3,1 мг/л	–
Слюна	3,6 мг/л	0,75-1,3
Жидкость кожного волдыря	1,6 ¹ мг/л	1,7 ¹
Слизистая бронхов	5,4 мг/кг	1,7-2,1
Альвеолярные макрофаги	56,7 мг/кг	18,6-70,0
Жидкость эпителиальной выстилки	20,7 мг/л	5-7

Верхнечелюстной синус	7,5 мг/кг	2,0
Этмоидный синус	8,2 мг/кг	2,1
Носовые полипы	9,1 мг/кг	2,6
Интерстициальная жидкость	1,0 ² мг/л	0,8-1,4 ^{2,3}
Женские половые органы*	10,2 ⁴ мг/кг	1,72 ⁴

* – внутривенное однократное введение 400 мг

1 – данные через 10 часов после применения

2 – концентрация несвязанного лекарственного средства

3 – концентрация через 3–36 часов

4 – в конце инфузии

Метаболизм

После прохождения 2-й фазы биотрансформации моксифлоксацин выводится из организма почками и желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M_1) и глюкуронидов (M_2). M_1 и M_2 представляют собой единственные значимые метаболиты в организме человека и не обладают антимикробной активностью.

Во время исследований *in vitro* и клинических исследований фазы I не наблюдалось метаболических фармакокинетических взаимодействий с другими лекарственными средствами, подвергающимися I фазе биотрансформации при участии ферментов системы цитохрома P450. Признаки окислительного метаболизма отсутствуют.

Выведение

Период полувыведения моксифлоксацина составляет примерно 12 часов. Средний общий клиренс после приема в дозе 400 мг составляет от 179 до 246 мл/мин. Почечный клиренс составляет примерно 24-53 мл/мин, что предполагает частичную канальцевую реабсорбцию лекарственного средства в почках.

После приема дозы 400 мг выведение с мочой (около 19% – лекарственное средство в неизмененном виде, около 2,5% – M_1 и около 14% – M_2) и калом (около 25% – лекарственное средство в неизмененном виде, около 36% – M_1 и отсутствие вывода в виде M_2) в целом составило около 96%.

Сочетанное применение моксифлоксацина с ранитидином и пробенецидом не влияет на почечный клиренс лекарственного средства.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с низкой массой тела

У здоровых добровольцев с низкой массой тела (в частности, у женщин) и у здоровых добровольцев пожилого возраста наблюдалась более высокая концентрация лекарственного средства в плазме крови.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с клиренсом креатинина >20 мл/мин/ $1,73$ м²) не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина. При снижении функции почек концентрация метаболита M_2 (глюкуронида) возрастает в 2,5 раза (при клиренсе креатинина <30 мл/мин/ $1,73$ м²).

Пациенты с нарушением функции печени

Исследования фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью (класс A, B по классификации Child-Pugh) не позволяют сделать окончательные выводы об изменениях по сравнению со здоровыми добровольцами. Нарушение функции печени сопровождалось увеличением концентрации M_1 в плазме крови, в то время как концентрация активного вещества лекарственного средства была сравнима с концентрацией у здоровых добровольцев. Опыт клинического применения у пациентов с нарушениями функций печени ограничен.

5.3 Данные доклинической безопасности

У мышей и обезьян наблюдалось воздействие на кроветворную систему (незначительное уменьшение количества эритроцитов и тромбоцитов). Как и при применении других фторхинолонов, гепатотоксичность (повышение активности печеночных ферментов и вакуольная дегенерация) наблюдалась у мышей, обезьян и собак. У обезьян отмечалось токсическое поражение ЦНС (судороги). Данные эффекты проявлялись только после введения высоких доз моксифлоксацина или после длительного применения.

В исследованиях генотоксичности *in vitro* было показано, что моксифлоксацин, как и другие хинолоны, проявляет мутагенную активность, как на бактериальных клетках, так и на клетках млекопитающих. Так как эти эффекты можно объяснить взаимодействием с гиразой в бактериальной клетке и, при более высоких концентрациях, с топоизомеразой II в клетках млекопитающих, можно установить пороговую концентрацию для генотоксичности. В исследованиях *in vivo* никаких признаков генотоксичности обнаружено не было, несмотря на использование очень высоких доз моксифлоксацина. Таким образом, терапевтическая доза для человека может считаться безопасной в этом отношении. Моксифлоксацин не оказывал канцерогенного эффекта в ходе проведенного на крысах исследования воздействия, способствующего росту опухоли.

Многие хинолоны фотореактивны и могут индуцировать фототоксический, фотомутагенный и фотоканцерогенный эффекты. В то же время, в комплексной программе исследований *in vitro* и *in vivo* было доказано, что моксифлоксацин не обладает фототоксическими и фотогенотоксическими свойствами. При тех же условиях другие хинолоны индуцируют указанные эффекты.

В высоких концентрациях моксифлоксацин подавляет быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления и может вызывать удлинение интервала QT. В токсикологических исследованиях, проведенных на собаках, применение внутрь доз ≥ 90 мг/кг, приводящих к плазменным концентрациям ≥ 16 мг/л, вызывало удлинение интервала QT, но других изменений, в частности появления аритмий, не наблюдалось. Только после внутривенного введения очень высоких кумулятивных доз, превышающих терапевтическую дозу у человека в 50 раз (>300 мг/кг), приводящих к плазменным концентрациям ≥ 200 мг/л (более чем 40-кратное превышение терапевтического уровня), наблюдались обратимые вентрикулярные аритмии без летального исхода.

Как известно, хинолоны вызывают повреждения в хряще основных диартродиальных суставов у неполовозрелых животных. Минимальная доза моксифлоксацина для приема внутрь, вызывающая хондротоксичность у неполовозрелых собак, в четыре раза превышала максимально рекомендованную терапевтическую дозу в 400 мг (из расчета на 50 кг массы тела), при этом концентрация моксифлоксацина в плазме крови в 2-3 раза превышала таковую при максимальной терапевтической дозе у человека.

В исследованиях токсичности при многократном введении на крысах и обезьянах (продолжительностью до 6 месяцев) не было обнаружено никаких признаков окулотоксичности. У собак высокие пероральные дозы (≥ 60 мг/кг) приводили к плазменным концентрациям ≥ 20 мг/л, вызывая изменения в электроретинограмме и в отдельных случаях атрофию сетчатки.

При изучении влияния моксифлоксацина на репродуктивную функцию у крыс, кроликов и обезьян получены данные о возможности проникновения моксифлоксацина через плаценту. Исследования, проводимые на крысах (при применении моксифлоксацина внутрь и внутривенно) и обезьянах (при применении моксифлоксацина внутрь), не выявили тератогенного действия моксифлоксацина и

его влияния на фертильность. Небольшое увеличение частоты развития позвоночной или реберной мальформации наблюдалось у плодов кроликов, но только при дозе (20 мг/кг внутривенно), оказывавшей сильное токсическое действие на организм матери. Выявлено увеличение числа выкидышей у обезьян и кроликов при применении моксифлоксацина в дозах, при которых его плазменная концентрация соответствовала концентрации в плазме крови человека после приема препарата в терапевтической дозе. У крыс наблюдалось уменьшение массы плодов, небольшое увеличение длительности беременности, увеличение числа выкидышей и спонтанной активности потомства обоих полов при применении моксифлоксацина, доза которого в 63 раза превышала рекомендованную, а концентрация находилась в терапевтическом диапазоне для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, оболочка Aquarius Preferred HSP (BPP314054) желтый.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910, коповидон, титана диоксид (Е 171), полидекстроза (Е 1200), полиэтиленгликоль 3350, каприловый/каприновокислый триглицерид (среднецепочечные триглицериды), хинолиновый желтый лак (Е 104), железа оксид желтый (Е 172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 10 таблеток во флаконы из темного стекла, укупореенные крышками. В каждый флакон вкладывают вату медицинскую. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Специальные требования отсутствуют.

Неиспользованный препарат и другие отходы необходимо утилизировать в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 22 января 2015 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА