

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ТЕ ПРОДУКТ/И, ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Свободно избрано име</u> <u>Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
AT - Австрия	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Германия	Octegra 400 mg - Filmtabletten	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
BE - Белгия	THERABEL PHARMA S.A. Rue Egide Van Ophem 108 1180 BRUXELLES Белгия	PROFLOX 400 MG	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
DE - Германия	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Германия	Octegra 400 mg Filmtabletten	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
EL - Гърция	ELPEN A.E. Pharmaceutical Industry 95 Marathonos Av. 190 09 Pikermi- Attica- Athens Гърция	Octegra	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
ES - Испания	Procter and Gamble Pharmaceuticals Iberia, SL WTC Almeda park, edificio 1, 2º planta Cornellá de Llobregat – Barcelona Испания	OCTEGRA 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
FR - Франция	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Германия	OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
IT - Италия	Innova Pharma S.p.A. Via M. Civitali, 1 20148 Milano Италия	OCTEGRA	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

LU- Люксембург	Therabel Pharma 110 Rue Egide Van Ochem B 1180 Bruxelles Белгия	Proflox	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
NL - Холандия	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen Германия	Octegra 400 mg tabletten	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
PT - Португалия	Bialfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional P.O. Box 56 4745-457 S. Mamede do Coronado Португалия	Proflox	400 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА  
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

## НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

### Въведение

Ostegra филмирани таблетки съдържат 400 mg моксифлоксацин под формата на хидрохлорид. Одобрен е за лечението на следните бактериални инфекции, ако са причинени от бактерии, чувствителни към моксифлоксацин:

- Тежко обостряне на хроничен бронхит
- Пневмонии, придобити в обществото, с изключение на тежките случаи
- Остър бактериален синусит (адекватно диагностициран).

Таблетките трябва да се приемат през устата веднъж дневно в продължение на най-много 10 дни, в зависимост от показанията. При клинични изпитвания таблетките са изследвани в курсове на лечение с продължителност до 14 дни. Ostegra е одобрен първоначално през юни 1999 г.

Настоящата процедура представлява сезиране по процедурата за взаимно признаване във връзка с горепосоченото заявление за изменение, подадено за филмирани таблетки Ostegra до Германия като референтна държава-членка (RMS) и до засегнатите държави-членки (CMS) AT, BE, EL, ES, FR, IT, LU, NL и PT на 5 декември 2006 г. Процедурата за взаимно признаване на изменение започна на 7 декември 2006 г.

Заявлението по процедурата за взаимно признаване на изменение DE/H/156/01/II/34 се отнася до разширяване на обхвата на показанията, като се включи лечение на лека до средно тежка тазова възпалителна болест (ТВБ), т.е. инфекции на горния генитален тракт, включително салпингит и ендометрит.

В хода на процедурата за взаимно признаване на изменението са направени възражения и изразени безпокойства по отношение на ефикасността и безопасността на Ostegra за предложеното показание. Предвид тези безпокойства в хода на процедурата за взаимно признаване Белгия изразява становище, че не е доказано положително съотношение полза/риск и трябва да бъдат представени по-солидни доказателства, за да се приеме заявеното показание.

Тъй като за тези безпокойства не е предложено решение в хода на процедурата за изменение, на 19 октомври 2007 г. Белгия отправя уведомление за служебно сезиране на арбитраж, предоставен на СНМР съгласно член 6, параграф 12 от Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията.

Основните неразрешени проблемни положения, установени от Белгия, са от гледна точка на ефикасността появата на шамове на *N. gonorrhoeae*, резистентни на моксифлоксацин, и приложимостта на лечението при предложените показания в клиничната практика. От гледна точка на безопасността повод за безпокойство са по-голямата продължителност на лечението, рискът от ефекти върху хрущялите при млади пациенти и рискът от удължаване на QT-сегмента.

Процедурата по сезиране е образувана на 15 ноември 2007 г. с приемането на списък с въпроси на СНМР към притежателя на разрешението за употреба.

### Ефикасност

В хода на процедурата по изменение, предшестващо процедурата по сезиране, се оказва, че трябва да се избягва емпирична терапия на тазова възпалителна болест с моксифлоксацин поради това, че голяма част от *N. gonorrhoeae* са резистентни към моксифлоксацин и други хинолони. Поставя се под въпрос обаче съвместимостта на тази терапия с клиничната практика.

Прегледът на наличните насоки и данните за клинична ефикасност показват, че моксифлоксацин може да бъде използван за лечение на тазова възпалителна болест като

монотерапия само при наличие на резултати от микробиологичен тест. В клиничната практика тези случаи обикновено са ограничени до случаите, при които не е възможна комбинация с одобрен агент, активен против резистентни към флуороквинолон *N. gonorrhoeae*, или в случай на неуспешно лечение с друга терапия.

СНМР счете, че поради появата на резистентни към флуороквинолон щамове на *N. gonorrhoeae*, моксифлоксацин не трябва да се използва за емпирична монотерапия на лека до средно тежка тазова възпалителна болест, освен ако може да се изключи резистентност към моксифлоксацин. В клиничната практика това би означавало моксифлоксацин да се използва в комбинация с одобрен агент, активен срещу резистентни към *N. gonorrhoeae* (напр. цефалоспорин), за емпирична терапия на тазова възпалителна болест, освен ако може да се изключи наличието на резистентна към моксифлоксацин *N. gonorrhoeae*.

С оглед на това да се обхванат всички етиологични агенти на тазовата възпалителна болест, трябва да бъде използвана комбинация с друг клас антибиотици, като цефалоспорини (напр. цефтриаксон 250 mg интрамускулно (IM) в еднократна доза), прилаган емпирично, което би било подобно на други препоръчани терапевтични режими, предписвани в комбинация.

Въпреки, че е добре известно, че монотерапията засилва лечението, този пример на комбинирана терапия не би намалил лечението, тъй като предложеният цефалоспорин би трябвало да се даде само веднъж при преглед от лекаря и трябва да бъде продължен само пероралният прием на моксифлоксацин. Въпреки, че се приема, че приблизително 95% от жените с тазова възпалителна болест могат да бъдат подложени на „свърхлечение“ с тази комбинирана терапия, значението на този факт превъзхожда потенциалния риск от липса на лечение при приблизително 5% от популацията, главно в много млада възраст, при която биха могли да се развият сериозни дългосрочни последици.

## Безопасност

При тази процедура на сезиране СНМР съсредоточи вниманието си върху риска от по-често срещано удължаване на QT-сегмента при жени, като се взема предвид удължената схема за лечение при тазова възпалителна болест (14 дни в сравнение с 5-10 дни), върху риска от едновременно приложение с други вещества, влияещи на QT-сегмента, както и върху възможните неблагоприятни ефекти върху хрущялите при лекуваната популация.

Удължаването на QT-сегмента е известен нежелан ефект на моксифлоксацин. Наличните данни не дават доказателство за повишена сърдечна заболеваемост, свързана с перорална терапия с моксифлоксацин в сравнение с референтна антибиотична терапия, особено при по-млади жени, въпреки че при други изпитвания удължаването на QT-интервалите и *torsades de pointes* са по-често срещани при жени, отколкото при мъже. Жените с тазова възпалителна болест са като цяло млади, с малко заболявания и съпътстващи лечения. Анализът на честотата на нежеланите кардиологични събития не разкрива никакви особени подгрупи пациенти с тазова възпалителна болест, при които моксифлоксацин да представлява по-висок риск в сравнение с референтните лечения.

СНМР счете, че като цяло при жените, лекувани от тазова възпалителна болест за период до 14 дни, не е повишен рискът от нежелани кардиологични събития в сравнение с лечения с по-кратка продължителност при други показания.

Що се отнася до нежеланите кардиологични събития като цяло, не са наблюдавани разлики между краткотрайно (до 5 дни) и по-продължително (до 15 дни) лечение с моксифлоксацин. В допълнение, рискът от удължаване на QT-сегмента е вече достатъчно добре разгледан в Информацията за продукта и ще бъде съответно проследен от ПРУ след разрешаване.

СНМР счита, че удължаването на QT-интервала при тазова възпалителна болест трябва все пак да бъде внимателно разгледано от ПРУ при бъдещи периодични актуализирани доклади за

безопасност. ПРУ се задължава да наблюдава това нежелано събитие при следващи периодични актуализирани доклади за безопасност и поема задължението да осигури осъвременен План за овладяване на риска, който да отчита новото показание за лека до умерено тежка тазова възпалителна болест.

Поради потенциалния риск от нежелани събития по отношение на хрущялите при пациенти на възраст под 18 години, и фактът, че тазовата възпалителна болест засяга преди всичко млади жени, съществуващата формулировка на противопоказанията при деца и подрастващи е уточнена допълнително, а именно че е противопоказан при пациенти на възраст под 18 години.

Като цяло, СНМР се съгласи, че съотношението полза/риск при моксифлоксацин, прилаган за показанието тазова възпалителна болест над 14 дни, е положително. Информация и препоръки, отнасящи се до вземането на мерки преди предписване на моксифлоксацин, са разгледани подробно в разделите „Противопоказания” и „Предупреждения и предпазни мерки при употреба” на КХП и листовката.

## ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА

- Комитетът разгледа сезирането по член 6, параграф 12 от Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията, за Ostegra и сродни имена (вж. приложение 1).

- Комитетът счита, че има солидни данни, показващи ефикасността на Ostegra при показание „Лечение на лека до умерено тежка възпалителна болестна таза *напр. инфекции на горния генитален тракт, включително салпингит и ендометрит*”, като обаче поради поява на резистентност на *N. gonorrhoeae*, моксифлоксацин не трябва да се използва като емпирична монотерапия, освен ако може да бъде изключена резистентен на моксифлоксацин *N. gonorrhoeae*.

- Комитетът счита, че не се очакват допълнителни безпокойства по отношение на безопасността при посоченото показание в сравнение с разрешените в миналото показания.

- предвид представените данни за ефикасност и безопасност, Комитетът счита, че съотношението полза/риск при Ostegra и сродни имена в „Лечение на лека до умерено тежка възпалителна болест на таза, *напр. инфекции на горния генитален тракт, включително салпингит и ендометрит*”, с ограниченията, касаещи емпиричната монотерапия, е благоприятно;

- В заключение, СНМР препоръчва изменение на Кратката характеристика на продукта в части 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 и 5.2 и съответните раздели от листовката, както е посочено в приложение III за Ostegra и сродни имена (вж. приложение I).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ПОМЕНИ В КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
И ЛИСТОВКАТА  
(САМО В СЪОТВЕТНИТЕ ТОЧКИ)**

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

[Свободно избрано име] 400 mg филмирани таблетки са показани при лечение на следните бактериални инфекции:

- Остро обостряне на хроничен бронхит;
- Придобита в обществото пневмония, с изключение на тежките форми;
- Остър бактериален синусит (адекватно диагностициран);
- Леко до умерено възпаление на таза (напр. инфекции на горния генитален тракт при жени, включително салпингит и ендометрит), без наличие на съпътстващи абсцеси, свързани с маточните тръби, яйчниците или таза.

[свободно избрано име] 400 mg филмирани таблетки не се препоръчват за употреба като монотерапия при леко до умерено възпаление на таза, но трябва да се прилагат в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин), поради повишена резистентност на *Neisseria gonorrhoeae* към моксифлоксацин, освен ако може да се изключи моксифлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae* (вж. точки 4.4 и 5.1)

[Свободно избрано име] 400 mg филмирани таблетки са показани за лечение на посочените по-горе инфекции, ако техните причинители са чувствителни към моксифлоксацин.

Следва да се обърне внимание на официалните препоръки за правилното приложение на антибактериални продукти.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка (възрастни)

Една таблетка 400 mg един път дневно.

#### Бъбречно/чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти с лека до тежка степен увредена бъбречна функция или при пациенти на хронична диализа напр. хемодиализа и продължителна амбулаторна провеждана перитонеална диализа (вижте точка 5.2 за повече детайли). Няма достатъчно данни за пациенти с нарушена чернодробна функция (вижте точка 4.3).

#### Други групи популации

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти в напреднала възраст и с ниско телесно тегло.

#### Деца и подрастващи

Моксифлоксацин е противопоказан при деца и подрастващи. Ефикасността и безопасността на моксифлоксацин при деца и подрастващи не е установена (вж. точка 4.3).

#### Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се гълтат цели, с достатъчно течност и могат да се приемат независимо от храна.

#### Продължителност на приложението

[Свободно избрано име] 400 mg филмирани таблетки трябва да се използват за лечение със следната продължителност:

- дни	Остро обостряне на хроничен бронхит	5-10
- дни	Придобита в обществото пневмония	10
- дни	Остър синусит	7 дни
- дни	Леко до умерено възпаление на таза	14

[Свободно избрано име] 400 mg филмирани таблетки са изследвани в клинични проучвания с продължителност на лечението до 14 дни.

Препоръчаната доза (400 mg един път дневно) и продължителността на терапията не трябва да се превишава.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към моксифлоксацин, други хинолони или някое от помощните съставки;
- Бременност и кърмене (вижте точка 4,6);
- Пациенти под 18-годишна възраст;
- Пациенти с анамnestични данни за възпаление на сухожилия/нарушение, свързано с лечение с хинолони.

В предклинични проучвания и при хора са наблюдавани промени в сърдечната електрофизиология след приемане на моксифлоксацин, под формата на удължаване на QT интервала. Във връзка с безопасността на продукта [Свободно избрано име] 400 mg е противопоказан при:

- вродено или документирано придобито състояние на удължен QT интервал;
- електролитни нарушения, особено некorigирана хипокалиемия;
- клинично значима брадикардия;
- клинично значима сърдечна недостатъчност с намалена лявокамерна фракция на изтласкване;
- анамнеза за симптоматични аритмии.

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

Поради ограничените клинични данни, моксифлоксацин е също противопоказан при пациенти с увредена чернодробна функция (Child Pugh C) и при пациенти с повишени трансaminaзи повече от 5-пъти над горната граница на нормата.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Реакции на свръхчувствителност и алергични реакции са докладвани при флуорохинолони, включително моксифлоксацин след първото приложение. Анафилактичните реакции могат да прогресират до животозастрашаващ шок, дори след първото приложение. В тези случаи моксифлоксацин трябва незабавно да бъде прекратен и да започне подходящо лечение (лечение на шок).
- Доказано е, че моксифлоксацин удължава QTc интервала на електрокардио-грамата при някои пациенти. Анализът на ЕКГ данните, получени при клиничните проучвания показва, че удължаването на QTc интервал на моксифлоксацин е 6 msec,  $\pm 26$  msec, 1,4% в сравнение с изходното ниво.  
Лечение, което води до намаляване на нивата на калия трябва да се използва внимателно при пациенти, приемащи моксифлоксацин.  
Моксифлоксацин трябва да се използва внимателно при пациенти, предразположени към аритмии, като клинична значима брадикардия или остра миокардна исхемия, тъй като удължаването на QT интервала може да доведе до повишен риск за камерни аритмии, включително „torsade de pointes” и сърдечен арест (вж. точка 4.3). Степента на удължаване на QT интервала може да се повиши с повишаване на концентрацията на лекарството. Следователно препоръчителната доза не трябва да се превишава.  
Ползата от лечението с моксифлоксацин, особено при не особено тежки инфекции, трябва да бъде внимателно съобразено с информацията, съдържаща се в точка предупреждения и предпазни мерки.  
При поява на симптоми за сърдечна аритмия по време на терапията с моксифлоксацин, лечението трябва да се спре и да се направи ЕКГ.

- Случаи на фулминантни хепатити, потенциално водещи до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност са докладвани с моксифлоксацин (вж. част 4.8). Пациентите трябва да се съветват да се свържат с техния лекуващ лекар преди да продължат лечението си, ако се появят белези и симптоми на фулминантен хепатит, като бързо развиваща се астения, придружена от жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия.
- В случаите, когато се появят индикации за нарушена чернодробна функция, трябва да бъдат направени функционални чернодробни тестове/изследвания.
- Известно е, че хинолоните причиняват гърчове. Използването трябва да бъде внимателно при пациенти с нарушения на ЦНС, които могат да предразполагат към гърчове или снижават прага на възбудимост.
- Докладван е свързан с антибиотика колит (включително псевдомембранозен колит) във връзка с употреба на широк спектър антибиотици, включително моксифлоксацин; следователно е важно да се има пред вид тази диагноза при пациенти с тежка диария, по време на или непосредствено след използване на моксифлоксацин. В тези случаи трябва незабавно да се приложат адекватни терапевтични мерки. Лекарствата, подтискащи перисталтиката са противопоказани в тази ситуация.
- Възпаление и скъсване на сухожилия може да се появи при хинолоново лечение, включващо моксифлоксацин, особено при пациенти в напреднала възраст, както и при тези, които се лекуват едновременно с кортикостероиди. При първите признаци на болка или възпаление, пациентите трябва да прекъснат лечението с моксифлоксацин и да осигурят покой на засегнатите крайници
- Пациенти в напреднала възраст с бъбречни нарушения трябва да използват моксифлоксацин внимателно, ако не могат да поддържат адекватен прием на течности, защото дехидратацията може да повиши риска от бъбречна недостатъчност.
- При поява на увреждане на зрението или каквито и да е ефекти върху очите, незабавно трябва да се потърси консултация с офталмолог.
- Доказано е, че хинолоните предизвикват поява на фоточувствителни реакции при пациенти. Проучвания обаче са доказали, че моксифлоксацин се характеризира с по-малък риск от индуцирането на фоточувствителни реакции. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват както УВ лъчи, или продължително излагане и/или силна слънчева светлина по време на лечение с моксифлоксацин.
- Пациенти с фамилна анамнеза или с наличен глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит са предразположени към поява на хемолитични реакции при терапия с хинолони. Следователно, моксифлоксацин трябва да се използва внимателно при тези пациенти.
- Пациенти с редки вродени проблеми на галактозен интолеранс, на Lapp лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство
- При пациенти с усложнено възпаление на таза (напр. свързано с тубо-овариален абсцес или абсцес на таза), при които е необходимо интравенозно лечение, лечението с [свободно избрано име] 400 mg филмирани таблетки не се препоръчва.
- Възпаление на таза може да се причини от флуорохинолон-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Следователно в тези случаи моксифлоксацин трябва да се прилага емперично едновременно с друг подходящ антибиотик (напр. цефалоспорин), освен ако може да се изключи моксифлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Ако не се постигне клинично подобрене след 3 дни лечение, лечението трябва да се обсъди отново.
- Поради нежеланите реакции върху хрущяла при млади животни (вж. точка 5.3), използването на моксифлоксацин при деца и подрастващи < 18-годишна възраст е противопоказано (вж. точка 4.3)

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хинолонови антибактериални, флуорохинолони, АТС код J01 MA 14.

#### Механизъм на действие

Моксифлоксацин притежава активност *in vitro* срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни патогени.

Бактерицидното действие на моксифлоксацин е резултат от инхибиране на двете тип II топоизомерази ДНК гираза и топоизомераза IV, необходими за бактериалната репликация, транскрипция и възстановяване. Изглежда, че С8-метокси групата допринася за повишената активност и по-нисък подбор на резистентни мутанти на Грам-положителните бактерии, в сравнение с С8-Н групата. Наличието на голям бициклоаминен заместител на С-7 позиция предпазва от ефективно навлизане, свързано с *norA* или *pmrA* гени, наблюдавано при определени Грам-положителни бактерии.

Фармакодинамични проучвания показват, че моксифлоксацин притежава бактерициден ефект, зависим от концентрацията. Минималните бактерицидни концентрации (МВС) са подобни на минималните инхибиторни концентрации (МИС).

#### Взаимодействие с микробиологично изследване

Лечението с моксифлоксацин може да даде фалшиво отрицателни резултати при микробиологично изследване за *Mycobacterium* spp. чрез потискане на бактериалния растеж.

#### Влияние върху чревната флора при хора

След перорално приложение на моксифлоксацин при доброволци са наблюдавани следните промени в чревната флора: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., и *Klebsiella* spp. са редуцирани, както и анаеробите *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. *Bacteroides fragilis* е повишил броя си. Тези промени се възстановяват в нормалните стойности до две седмици.

#### Механизъм на резистентност

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

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

Кръстосана резистентност е наблюдавана с други хинолони. Обаче, тъй като моксифлоксацин инхибира двете топоизомерази II и IV с подобна активност при Грам-положителните бактерии, тези бактерии могат да са резистентни към други хинолони, но чувствителни към моксифлоксацин.

## Ин витро данни за чувствителност

EUCAST клинични критични концентрации (MIC) за моксифлоксацин (31.01.2006):

<b>Микроорганизъм</b>	<b>чувствителен</b>	<b>резистентен</b>
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1,0 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1,0 mg/l
<i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1,0 mg/l
Гранични стойности, несвързани с определен вид (Non-species related breakpoints)*	≤ 0,5 mg/l	> 1,0 mg/l
* Гранични стойности, не-свързани с определен вид (Non-species related breakpoints), са определени предимно въз основа на фармакокинетичните/фармакодинамични данни и са независими от минималните инхибиращи концентрации при отделните микроорганизми. Те се използват само при видове, за които не са представени специфични гранични стойности и не се използват при видове, където трябва да се определят критериите за интерпретация (Грам-отрицателни анаероби).		

Институтът за клинични и лабораторни стандарти (CLSI) официално определи граничните стойности NCCLS, които са представени в таблицата по-долу за изследване MIC (mg/l) или изследване на диск дифузионен метод (диаметър на зоната ([mm]) с помощта на 5-µg диск с моксифлоксацин.

Институтът за клинични и лабораторни стандарти представя гранични MIC и диск дифузионни гранични стойности за *Staphylococcus spp.* и чувствителни организми (M100-S17, 2007) и MIC гранични за анаероби (M11-A7, 2007).

<b>Микроорганизъм</b>	<b>чувствителен</b>	<b>междинна</b>	<b>резистентен</b>
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1,0 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15 – 17 mm	≥ 0,5 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21 – 23 mm	≥ 2,0 mg/l ≤ 20 mm
Анаероби	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

Разпространението на придобитата резистентност може да варира в различните географски зони и с времето за избрани видове, желателно е наличие на локална информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. При необходимост, трябва да бъде потърсен експертен съвет, когато локалната резистентност е такава, че наличието на етиологичният агент при няколко типа инфекция е съмнително.

<b>Общо чувствителни видове</b>
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (meticilin-чувствителен) <i>Streptococcus agalactiae</i> (group B) <i>Streptococcus milleri group</i> * ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> u <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (group A)
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella)catarrhalis</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> *
<u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatia</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Видове за които придобитата резистентност може да е проблем</b>
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup> (метицилин- резистентен)
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiela oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <sup>+</sup>
<b>Резистентни микроорганизми</b>
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Активността е доказана успешно в чувствителни щамове в клинични проучвания с одобрени клинични показания. # ESBL-произвеждащи щамове са обикновено резистентни към флуорохинолони + Честота на резистентност >50% в една или повече страни

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция и бионаличност

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

Фармакокинетиките са линейни при еднократна доза 50 – 800 mg и до 600 mg един път дневно за повече от 10 дни. След 400 mg перорална доза максималните концентрации от 3,1 mg/l се постигат от 0,5 – 4 h след приложение. Пиковите и постоянните равновесни плазмени концентрации (400 mg един път дневно) са съответно 3,2 и 0,6 mg/l. Равновесната концентрация експозицията при дозиране е приблизително 30% по-висока в сравнение с първата доза.

### Разпределение

Моксифлоксацин се разпределя бързо към екстраваскуларното пространство; след доза от 400 mg е установена AUC 35 mg.h/l. Наличният обем за разпределение в равновесна концентрация (Vss) е приблизително 2 l/kg. Експериментите *екс vivo* и *ин vitro* показват свързване с протеин приблизително 40-42%, независимо от концентрацията на лекарството.

Моксифлоксацин се свързва главно със серумния албумин.

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

Тъкан	Концентрация	Място: Плазма отношение
Плазма	3,1 mg/l	-
Слюнка	3,6 mg/l	0,75-1,3
Мехурна течност	1,6 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Бронхиална мукоза	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
Полипи в носа	9,1 mg/kg	2,6
Интерстициална течност	1,0 <sup>2</sup> mg/l	0,8 – 1,4 <sup>2,3</sup>
Генитален тракт жени*	10.2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* интравенозно приложение на еднократна доза от 400 mg

1 - 10 h след приложение

2 - несвързана концентрация

3 - от 3 h до 36 h след доза

4 - в края на инфузията

### Метаболизъм

Моксифлоксацин е подложен на биотрансформация фаза II и се екскретира чрез бъбреци и жлъчка/изпражнения като непроменено лекарство, както и под формата на компонент, съдържащ сяра (M1) и като глюкуронид (M2). M1 и M2 са микробиологично неактивни метаболити, характерни за хората.

При клинични проучвания I фаза и *ин vitro* проучвания не са наблюдавани метаболитни фармакокинетични взаимодействия с други лекарства, подложени на биотрансформация фаза I, използващи цитохром P-450 ензими. Няма данни за окислителен метаболизъм.

### Елиминиране:

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

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

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

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

Фармакокинетичните свойства на моксифлоксацин не са значително различни при пациенти с бъбречно увреждане (включително креатининов клирънс  $>20\text{ml/min/1,73m}^2$ ). Тъй като бъбречната функция се намалява, концентрацията на метаболит М2 (глюкуронид) се повишава с фактор 2,5 (креатининов клирънс  $<30\text{ml/min/1,73m}^2$ )

Въз основа на фармакокинетичните проучвания, проведени до сега при пациенти с чернодробна недостатъчност (Child Pugh A, B), не е възможно да се определят дали има различия в сравнение със здрави доброволци. Увредената чернодробна функция е свързана с по-продължителна експозиция с М1 в плазмата, докато експозицията с лекарството е сравним с експозицията при здрави доброволци. Няма достатъчно опит с клиничната употреба на моксифлоксацин при пациенти с увредена чернодробна функция.

## **ЛИСТОВКА**

## 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА [СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ] 400MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВАТ

[Свободно избрано име] е антибиотик принадлежащ към семейството на хинолоните.

[Свободно избрано име] съдържа като активно вещество моксифлоксацин, който принадлежи към група антибиотици, наречени флуорохинолони. [Свободно избрано име] действа като унищожавач на бактериите, причиняващи инфекция, при положение, че инфекцията е причинена от бактерии, чувствителни към активното вещество моксифлоксацин.

[Свободно избрано име] се използва при възрастни за лечение на следните бактериални инфекции:

- Внезапно влошаване на хроничен бронхит (обостряне на хроничен бронхит)
  - Инфекция на белите дробове (пневмония) придобита извън болница, с изключение на тежките случаи
  - Остра инфекция на синусите (остър бактериален синусит)
  - Леки до умерени инфекции на горния генитален тракт (възпаление на таза), включващо възпаление на маточните тръби и инфекции на лигавицата на матката.
- Вашият лекар може също да Ви предпише друг антибиотик, допълнително към таблетките [Свободно избрано име] за лечение на инфекции на горния генитален тракт (вижте точка 2 *Преди да вземете [Свободно избрано име]...*, *Вземете предпазни мерки...*, *Преди да вземете [Свободно избрано име] 400 mg филмирани таблетки...*)

## 2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ [СВОБОДНО ИЗБРАНО ИМЕ] 400MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни, че принадлежите група пациенти от описаните по-долу.

### Не приемайте [Свободно избрано име] 400mg филмирани таблетки

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към активното вещество моксифлоксацин, някои други хинолонови антибиотици или някоя от останалите съставки (вж. точка 6. *Допълнителна информация*) на [Свободно избрано име] 400 mg филмирани таблетки.
- Ако сте бременна или кърмите.
- Ако сте под 18-годишна възраст.
- Ако имате анамнеза за прекарано заболяване на сухожилията или увреждане, което е било свързано с лечение с хинолонови антибиотици (вж. точка *Обърнете специално внимание...* и 4. *Възможни нежелани реакции*).
- Ако сте родени с или сте имали състояние с определени абнормни електрокардиографски (ЕКГ, електрически запис на сърдечната дейност) промени, имате солев дисбаланс в кръвта, и най-вече ниски концентрации на калий в кръвта (хипокалиемия), които в момента не се коригират с лечение, имате много забавена сърдечна дейност (брадикардия), имате слабо сърце (сърдечна недостатъчност), имате анамнестични данни за абнормен сърдечен ритъм (аритмии), или вземате други лекарства, които причиняват определени абнормни ЕКГ промени (вж. точка *Прием на други лекарства*). Това е поради факта, че [Свободно избрано име] може да причини определено увреждане на ЕКГ, изразяващо се в удължаване на QT-интервала, т.е. забавена проводимост на електрическите импулси.
- Ако имате тежко чернодробно заболяване или повишени стойности на чернодробните ензими (трансаминази) – над 5 пъти горната гранична стойност.

## **Обърнете специално внимание при употребата на [Свободно избрано име] 400mg филмирани таблетки**

### **Преди приемането на [Свободно избрано име] 400mg филмирани таблетки**

- [Свободно избрано име] може да причини промени във Вашата ЕКГ. Ако към момента вземате някакво лекарство, който понижава Вашите нива на калий в кръвта, консултирайте се с лекар преди да приемете [Свободно избрано име]. Ако имате сърцебиене или неправилна сърдечна дейност през периода на лечение, трябва да уведомите незабавно Вашия лекар. Той/тя може да реши да направи ЕКГ, за да определи Вашия сърдечен ритъм.
- Ако страдате от епилепсия или състояние, което е причина да се повиши вероятността да получите гърчове, консултирайте се с Вашия лекар преди да приемете [Свободно избрано име].
- Ако Вие или член на Вашето семейство е с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит (рядко наследствено заболяване), уведомете Вашия лекар, който ще Ви посъветва, доколко подходящ за Вас е [Свободно избрано име].
- Ако имате усложнена инфекция на горния генитален тракт при жени (напр. свързан с абсцес на маточните тръби и яйчниците или на таза), за която Вашият лекар счита, че е необходимо интравенозно лечение, лечението с [Свободно избрано име] таблетки не е подходящо.
- За лечение на леки до умерени инфекции на горния генитален тракт при жени Вашият лекар може също да Ви предпише друг антибиотик, допълнително към [Свободно избрано име]. Ако няма подобрение на симптомите след 3 дни лечение, моля консултирайте се с Вашия лекар.

### **Когато вече приемате [Свободно избрано име] 400mg филмирани таблетки**

- Рискът от сърдечни аномалии може да се повиши с повишаването на дозата. Затова трябва да се придържате към дозировката.
- Съществува, макар и рядко, вероятност от развитие на тежка, внезапна алергична реакция (анафилактична реакция/шок) още при приемане на първата доза, проявяваща се със следните симптоми: стягане в гърдите, чувство за замаяване, общо неразположение или загуба на съзнание, или световъртеж при изправяне. В подобна ситуация спрете приема на [Свободно избрано име] и незабавно потърсете медицинска помощ.
- [Свободно избрано име] може да причини бързо и тежко възпаление на черния дроб, което може да доведе до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност (вж. точка 4. *Възможни нежелани реакции*). Моля, консултирайте се с Вашия лекар преди да продължите лечението, ако се появат белези като бързо влошаване на състоянието и/или общо неразположение с пожълтяване на бялото на очите, тъмна урина, сърбеж по кожата, склонност към кървене или индуцирано от черния дроб заболяване на мозъка (симптоми на нарушена чернодробна функция или бързо развил се и тежко възпаление на черния дроб).
- Може да имате диария както по време на приема така и след приемане на антибиотици включително [Свободно избрано име]. Ако стане тежка и продължителна, или ако забележите, че изпражненията Ви съдържат кръв или слуз, трябва незабавно да преустановите приема на [Свободно избрано име] и да уведомите Вашия лекар. В подобна ситуация не трябва да приемате лекарства, които спират или забавят движението на червата.
- [Свободно избрано име] понякога може да причини болка и възпаление на сухожилията, особено ако сте в напреднала възраст или ако се лекувате едновременно с кортикостероиди. При първите прояви на болка или възпаление трябва да преустановите приема на [Свободно избрано име], да оставите засегнатия крайник в покой и незабавно да уведомите Вашия лекар.
- Ако сте в напреднала възраст с бъбречни проблеми, обърнете внимание на достатъчния прием на течности, тъй като обезводняването може да повиши риска от бъбречна недостатъчност.
- Ако зрението Ви се наруши или ако имате някакви други проблеми с очите при прием на [Свободно избрано име], незабавно се консултирайте със специалист по очни болести.

- Хинолоновите антибиотици могат да направят кожата по-чувствителна към слънчева светлина и ултравиолетови лъчи. Трябва да избягвате продължителното излагане на слънчева светлина или силно слънце, като по време на приема на [Свободно избрано име] не трябва да използвате солариум или други лампи с ултравиолетови лъчи.

### **Прием на други лекарства**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства освен [Свободно избрано име], включително и такива, отпускани без рецепта. По отношение на [Свободно избрано име] трябва да знаете следното:

- Ако приемате [Свободно избрано име] и други лекарства, които имат ефект върху сърцето съществува повишен риск за промяна в сърдечната Ви дейност. Затова не приемайте [Свободно избрано име] едновременно със следните лекарства: Лекарства, които принадлежат към групата на противоаритмичните средства (като хинидин, хидрохлорид, дизопирамид, амедарон, соталол, дофетилид, ибутилид), невролептици (като фенотиазини, пимозид, сертиндол, халоперидол, султоперид), трициклични антидепресанти, някои антимикробни лекарства (като спарфлоксацин, венозен еритромицин, пентамидин, антималярийни лекарства като халофантрин), някои антихистаминови препарати (като терфенадин, астемизол, мизоластин), и други лекарства (като цисаприд, венозен винкамин, бепридил и дифеманил).
- Всяко лекарство, съдържащо магнезий или алуминий като антиацидите при нарушено храносмилане или всяко лекарство, съдържащо желязо или цинк, лекарство съдържащо диданозин или или лекарство съдържащо сукралфат за лечение на стомашно-чревни нарушения може да намали действието на [Свободно избрано име] таблетки. Затова приемайте [Свободно избрано име] таблетки преди или след приемане на друго лекарство.
- Приемането на медицински въглен орално едновременно с [Свободно избрано име] таблетки намалява действието на [Свободно избрано име]. Затова се препоръчва тези лекарства да не се прилагат едновременно.
- Ако към настоящия момент приемате орални антикоагуланти (напр. варфарин), може да се наложи Вашият лекар да контролира Вашето времето на съсирване.

### **Прием на [Свободно избрано име] 400mg филмирани таблетки с храни и напитки**

Ефектът на [Свободно избрано име] не се повлиява от храни, включително и млечни продукти.

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте [Свободно избрано име], ако сте бременна или кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

[Свободно избрано име] може да причини световъртеж или замаяване. Ако сте с подобно усещане, не шофирайте и не използвайте каквато и да е техника или машини.

### **Важна информация относно някои от съставките на [Свободно избрано име] 400mg филмирани таблетки**

[Свободно избрано име] таблетки съдържат лактоза. Ако знаете от своя лекар, че имате непоносимост към някои захари, преди да започнете да приемате [Свободно избрано име] уведомете своя лекар.

## **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ [Свободно избрано име] 400 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

Винаги приемайте [Свободно избрано име] точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо относно [Свободно избрано име], попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза за възрастни е 400mg филмирана таблетка един път дневно.

[Свободно избрано име] таблетки са само за орално приложение. Глътнете таблетката цяло (за да маскирате горчивия вкус) и с много течност. Може да приемате [Свободно избрано име] с или без храна. Препоръчително е да приемате таблетката приблизително по едно и също време всеки ден.

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, пациенти с ниско телесно тегло или пациенти с бъбречни проблеми.

Продължителността на лечението зависи от вида на инфекцията. Освен в случаите, когато Вашият лекар не е предписал друго, препоръчителната продължителност на приложение на [Свободно избрано име] е:

- Внезапно влошаване на хроничен бронхит (обостряне на хроничен бронхит) 5 - 10 дни
- Инфекция на белите дробове придобита (пневмония) извън болница, освен тежки случаи 10 дни
- Остра инфекция на синусите (остър бактериален синусит) 7 дни
- Леки до умерени инфекции на горния генитален тракт при жени (възпаление на таза), включително инфекция на маточните тръби и инфекция на лигавицата на матката 14 дни

Важно е да направите пълния курс на лечение, дори ако започнете да се чувствате по-добре след няколко дни. Ако спрете приема на този лекарствен препарат прекалено рано инфекцията Ви може да не е напълно излекувана, може да се появи отново или Вашето състояние да се влоши още повече, като може да развие и бактериална резистентност към антибиотика.

Препоръчителната доза и продължителност на лечение не трябва да се надвишава (вж. точка 2. *Преди да приемате [Свободно избрано име] ..., Обърнете специално внимание...*).

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза [Свободно избрано име] 400mg филмирани таблетки**

Ако сте приели повече от една предписана дневно таблетка, незабавно потърсете съвет от лекар и, ако е възможно, вземете всички останали таблетки, опаковката или тази листовка, за да покажете на лекаря или фармацевта какво вземате.

#### **Ако сте пропуснали да приемете [Свободно избрано име] 400mg филмирани таблетки**

Ако сте пропуснали да вземете Вашата таблетка, трябва да я вземете веднага щом си спомните през същия ден. Ако пропуснете да вземете таблетката си през деня, вземете нормалната доза (една таблетка) на следващия ден. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Ако не сте сигурни какво следва да направите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

#### **Ако сте спрели приема на [Свободно избрано име] 400mg филмирани таблетки**

Ако сте спрели приема на този лекарствен препарат прекалено рано, Вашата инфекция може да не е излекувана напълно. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако искате да преустановите приема на таблетките преди края на курса на лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.