

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA(ELE) FARMACEUTICĂ(E),
CONCENTRAȚIA(IILE), CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE A(ALE)
MEDICAMENTULUI (ELOR), SOLICITANTUL (ȚII), DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI
DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
AT - Austria	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania	Octegra 400 mg - Filmdabletten	400 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
BE - Belgia	THERABEL PHARMA S.A. Rue Egide Van Ophem 108 1180 BRUXELLES Belgia	PROFLOX 400 MG	400 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
DE - Germania	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania	Octegra 400 mg Filmdabletten	400 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
EL - Grecia	ELPEN A.E. Pharmaceutical Industry 95 Marathonos Av. 190 09 Pikermi- Attica- Athens Grecia	Octegra	400 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
ES - Spania	Procter and Gamble Pharmaceuticals Iberia, SL WTC Almeda park, edificio 1, 2º planta Cornellá de Llobregat – Barcelona Spania	OCTEGRA 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
FR - Franța	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Germania	OCTEGRA 400 mg, comprimé pelliculé	400 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
IT - Italia	Innova Pharma S.p.A. Via M. Civitali, 1 20148 Milano Italia	OCTEGRA	400 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
LU- Luxemburg	Therabel Pharma 110 Rue Egide Van Ochem B 1180 Bruxelles Belgia	Proflox	400 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
NL - Olanda	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen Germania	Octegra 400 mg tableten	400 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

PT - Portugalia	Bialfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. À Av. da Siderurgia Nacional P.O. Box 56 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugalia	Proflox	400 mg	Comprimato filmate	Administrare orală
-----------------	--	---------	--------	--------------------	--------------------

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

Introducere

Comprimatele filmate de Octegra conțin 400 mg de clorhidrat de moxifloxacină. Este aprobat pentru tratarea următoarelor infecții bacteriene, în cazul în care acestea sunt cauzate de bacterii care sunt sensibile la moxifloxacină:

- Exacerbările acute ale bronșitelor cronice
- Pneumonia comunitară, cu excepția cazurilor severe
- Sinuzitele bacteriene acute (diagnosticate corespunzător).

Comprimatele trebuie administrate pe cale orală o dată pe zi timp de până la 10 zile, în funcție de indicație. În studiile clinice, comprimatele au fost evaluate timp de până la 14 zile de tratament. Octegra a fost aprobat inițial în iunie 1999.

Această procedură este o sesizare în urma procedurii de recunoaștere reciprocă în ceea ce privește cererea de modificare de mai sus care a fost înaintată pentru comprimatele filmate de Octegra la data de 5 decembrie 2006 Germaniei ca stat membru de referință (SMR) și statelor membre interesate (SMI AT, BE, EL, ES, FR, IT, LU, NL și PT). Această modificare a procedurii de recunoaștere reciprocă a fost începută la data de 7 decembrie 2006.

Cererea de modificare a PRR DE/H/156/01/II/34 s-a referit la o extindere a indicațiilor pentru a include tratarea bolii inflamatorii pelviene (BIP) ușoară spre moderată, adică infecțiile tractului genital superior, inclusiv salpingita și endometrita.

În timpul modificării procedurii de recunoaștere reciprocă au fost ridicate obiecții și probleme privind eficacitatea și siguranța medicamentului Octegra pentru indicațiile propuse. Având în vedere aceste probleme, în timpul procedurii de recunoaștere reciprocă, Belgia a considerat că nu a fost demonstrat un raport beneficiu-risc pozitiv și că ar trebui aduse dovezi mai clare pentru acordarea indicației solicitate.

Deoarece aceste probleme nu au fost rezolvate în timpul modificării procedurii, la data de 19 octombrie 2007 Belgia a înaintat către CHMP o notificare a sesizării oficiale pentru arbitraj, în temeiul articolului 6 alineatul (12) din Regulamentul CE nr. 1084/2003 al Comisiei.

Domeniile principale de interes rămase nerezolvate identificate de Belgia s-au referit la eficacitate, la apariția tulpinilor de *N. gonorrhoeae* rezistente la moxifloxacină și la fezabilitatea tratamentului în practica clinică pentru indicațiile propuse. În ceea ce privește siguranța, au fost menționate tratamentul prelungit, riscul de afectare a cartilajelor la pacienții tineri și riscul apariției unui QT prelungit.

Procedura de sesizare a început la 15 noiembrie 2007 cu adoptarea unei liste de întrebări a CHMP care trebuie rezolvate de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață.

Eficacitate

În timpul procedurii de modificare care a precedat această sesizare a devenit evident că terapia empirică a BIP cu moxifloxacină trebuie evitată datorită procentului crescut de *N. gonorrhoeae* rezistente la moxifloxacină și la alte chinolone. Totuși, s-a discutat dacă acest lucru ar putea să nu fie compatibil cu practica clinică.

Revizuirea ghidurilor disponibile și a datelor clinice de eficacitate a arătat că moxifloxacina poate fi utilizată pentru tratarea BIP ca monoterapie doar după obținerea rezultatelor testelor microbiologice. În practica clinică, aceste cazuri sunt de obicei limitate la cazurile în care nu este posibilă asocierea cu un agent aprobat activ împotriva *N. gonorrhoeae* rezistente la fluorochinolone sau în cazurile de eșec terapeutic la un tratament diferit.

CHMP a considerat că, datorită apariției tulpinilor de *N. gonorrhoeae* rezistente la fluorochinolone, moxifloxacină nu trebuie utilizată pentru monoterapia empirică a BIP ușoare spre moderată, decât dacă rezistența la moxifloxacină poate fi exclusă. În practica clinică, acest lucru se referă la faptul că moxifloxacină trebuie utilizată în asociere cu un agent aprobat activ împotriva *N. gonorrhoeae* rezistente la fluorochinolone (adică o cefalosporină) pentru tratamentul empiric al BIP, cu excepția cazurilor în care poate fi exclusă prezența *N. gonorrhoeae* rezistente la moxifloxacină.

Pentru acoperirea tuturor agenților etiologici ai BIP trebuie administrată empiric o asociere cu un antibiotic dintr-o altă clasă, cum ar fi cefalosporinele (de exemplu, 250 mg de ceftraxonă intramuscular (IM) într-o singură doză), ceea ce este similar cu alte regimuri de tratament recomandate administrate asociat.

Cu toate că este binecunoscut faptul că monoterapia crește complianța, acest exemplu de terapie asociată nu scade complianța, deoarece cefalosporina propusă trebuie administrată doar o singură dată, în timpul consultului medical și doar moxifloxacină trebuie continuată oral. Cu toate că se admite faptul că este posibil ca aproximativ 95% din femeile cu BIP să fie „supratratate” cu acest tratament combinat, acest lucru compensează riscul potențial al lipsei de tratament la aproximativ 5% din populația în principal foarte tânără care ar putea prezenta sechele severe pe termen lung.

Siguranță

În această procedură de sesizare, CHMP s-a axat pe riscul apariției mai frecvent a intervalului QT prelungit la femeile la care regimul de tratament pentru BIP este de lungă durată (14 zile față de 5-10 zile), pe riscul asocierii cu alte substanțe care afectează intervalul QT și pe efectele secundare posibile asupra cartilajelor la populația tratată.

Prelungirea intervalului QT este un efect secundar cunoscut al moxifloxacină. Datele disponibile nu au adus nicio dovadă în favoarea creșterii morbidității cardiace legate de tratamentul oral cu moxifloxacină atunci când acesta a fost comparat cu un tratament antibiotic comparator, mai ales la populația feminină tânără, cu toate că în alte studii prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor au apărut mai frecvent la femei decât la bărbați. Femeile care prezintă BIP sunt, de obicei, femei tinere cu puține afecțiuni de bază și tratamente asociate. Evaluarea incidenței efectelor secundare cardiace nu a demonstrat nicio grupă specială de pacienți cu BIP pentru care administrarea moxifloxacină prezintă un risc mai mare decât tratamentele comparatoare.

CHMP a considerat că, în general, femeile tratate pentru BIP timp de până la 14 zile nu prezintă un risc crescut de apariție a efectelor secundare cardiace, comparativ cu perioada mai scurtă a tratamentului din celelalte indicații.

În ceea ce privește efectele secundare cardiace în general, nu au fost observate diferențe între terapia cu moxifloxacină de scurtă durată (până la 5 zile) și cea de lungă durată (până la 15 zile). În plus, riscul apariției intervalului QT prelungit este deja suficient discutat în informațiile despre produs și va fi urmărit în mod adecvat de către titularul autorizației de introducere pe piață în perioada ulterioară comercializării.

CHMP a considerat că prelungirea intervalului QT în BIP trebuie totuși discutată cu atenție de către titularul autorizației de introducere pe piață în viitoarele rapoarte periodice actualizate privind siguranța (PSUR). Titularul autorizației de introducere pe piață s-a angajat să monitorizeze aceste efecte secundare în viitoarele PSUR și s-a angajat să pună la dispoziție un plan actualizat de gestionare a riscului, ținând cont de indicația nouă pentru BIP ușoară spre moderată.

Din cauza riscului potențial de apariție a efectelor secundare asupra cartilajelor la pacienții sub vârsta de 18 ani și din cauza faptului că BIP afectează mai ales femeile tinere, formularea existentă a contraindicației la copii și adolescenți a fost specificată ulterior ca o contraindicație, în special la pacienții sub vârsta de 18 ani.

În general, CHMP a fost de acord că raportul beneficiu-risc al moxifloxacinei pentru tratarea BIP timp de 14 zile este pozitiv. Informațiile și recomandările privind măsurile luate înainte de prescrierea moxifloxacinei sunt discutate corespunzător în secțiunile „contraindicații” și „atenționări și precauții de utilizare” ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTULUI

- Comitetul a luat în considerare sesizarea realizată în temeiul articolului 6 alineatul (12) din Regulamentul (CE) nr. 1084/2003 pentru Octegra și denumirile asociate (a se vedea anexa 1).
- Comitetul a considerat că sunt disponibile date clare care demonstrează eficacitatea Octegra privind indicația pentru „*Treatment of mild to moderate pelvic inflammatory disease (PID), i.e. infections of upper genital tract, including salpingitis and endometritis*” [„Tratamentul bolii inflamatorii pelviene (BIP) ușoară spre moderată, adică infecțiile tractului genital superior, inclusiv salpingita și endometrita”]; totuși, din cauza apariției rezistenței *N. gonorrhoeae*, moxifloxacină nu trebuie utilizată în monoterapia empirică, cu excepția cazului în care pot fi excluse *N. gonorrhoeae* rezistente la moxifloxacină.
- Comitetul a considerat că nu sunt așteptate probleme suplimentare legate de siguranță în ceea ce privește indicația solicitată, comparativ cu indicațiile anterioare aprobate.
- Având în vedere datele prezentate privind eficacitatea și siguranța, Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc al Octegra și denumirile asociate a fost favorabil pentru „*The treatment of mild to moderate pelvic inflammatory disease (PID), i.e. infections of upper genital tract, including salpingitis and endometritis*” [„Tratamentul bolii inflamatorii pelviene (BIP) ușoară spre moderată, adică infecțiile tractului genital superior, inclusiv salpingita și endometrita”] ținând cont de restricțiile privind monoterapia empirică;
- În consecință, CHMP a recomandat modificarea secțiunilor 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 și 5.2 din rezumatul caracteristicilor produsului și a secțiunilor relevante ale prospectului, așa cum sunt prezentate în anexa III pentru Octegra și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

**AMENDAMENTE LA REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI LA
PROSPECT
(NUMAI PUNCTELE RELEVANTE)**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

[Numele inventat] 400 mg comprimate filmate este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene:

- Acutizarea bronșitei cronice
- Pneumonie dobândită în colectivitate, cu excepția cazurilor severe
- Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată adecvat)
- Afecțiuni inflamatorii pelviene ușoare până la moderate (adică infecții ale tractului genital superior feminin, incluzând salpingitele și endometrite) fără asocieri de abcese tubo-ovariene sau pelviene.

(Numele inventat) 400mg comprimate filmate nu sunt recomandate ca monoterapie în afecțiunile inflamatorii pelviene ușoare până la moderate, trebuind administrate în asociere cu alte chimioterapice antibacteriene adecvate (de exemplu o cefalosporină) datorită creșterii rezistenței *Neisseria gonorrhoeae* la moxifloxacină, cu excepția cazului în care poate fi exclusă rezistența *Neisseria gonorrhoeae* la moxifloxacină (vezi pct.4.4 și 5.1).

[Numele inventat] 400 mg comprimate filmate este indicat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene de mai sus dacă sunt provocate de bacterii sensibile la moxifloxacină.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind folosirea adecvată a chimioterapicelor antibacteriene.

4.2 Posologie și mod de administrare

Dozaj (adulți)

Un comprimat filmat de 400 mg o dată pe zi

Insuficiența renală/hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă sau la pacienții tratați prin dializă cronică, adică hemodializă și dializă peritoneală ambulatorie continuă (vezi pct. 5.2 detalii suplimentare).

Nu există suficiente date la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Alte grupuri speciale de populație

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici și la cei subponderali.

Copii și adolescenți

Moxifloxacină este contraindicată la copii și adolescenți (< 18 ani). Nu s-au determinat eficacitatea și siguranța moxifloxacinei la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3).

Modul de administrare

Comprimatul filmat trebuie înghițit întreg cu lichid suficient, și poate fi luat independent orarul meselor.

Durata administrării

[Numele inventat] 400 mg comprimate filmate trebuie folosită pentru următoarele durate de administrare:

- | | |
|---|-------------|
| - Acutizarea bronșitei cronice | 5 – 10 zile |
| - Pneumonie dobândită în colectivitate | 10 zile |
| - Sinuzită acută | 7 zile |
| - Afecțiuni inflamatorii pelviene ușoare până la moderate | 14 zile |

[Numele inventat] 400 mg comprimate filmate a fost testat în studiile clinice pentru tratament de maximum 14 zile.

Doza recomandată (400 mg o dată pe zi) și durata tratamentului pentru indicația respectivă nu trebuie depășite.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la moxifloxacină, alte chinolone sau oricare din excipienți.
- Sarcină și alăptare (vezi secțiunea 4.6).
- Pacienți cu vârstă sub 18 ani
- Pacienți cu istoric de boală/afecări a tendoanelor asociate cu tratamentul cu chinolone.

Atât în studiile preclinice cât și la om, au fost observate modificări ale electrocardiogramei, ca urmare a expunerii la moxifloxacină, sub forma prelungirii intervalului QT. Prin urmare, din motive de siguranță în utilizare, moxifloxacina este contraindicată pacienților cu:

- Prolungirea intervalului QT congenitală sau dobândită diagnosticată
- Tulburări electrolitice, în special hipokaliemie necorectată.
- Bradicardie relevantă clinic
- Insuficiență cardiacă relevantă clinic, cu reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng
- Antecedente de aritmii simptomatice

Moxifloxacina nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi de asemenea, pct 4.5).

Datorită datelor clinice limitate, moxifloxacina este, de asemenea, contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică (Child Pugh C) și la pacienții cu valori serice ale transaminazelor crescute >5 ori limita superioară a valorilor normale.

4.4 Atenționări și precauții speciale

- Au fost raportate reacții de hipersensibilitate și reacții alergice la fluorochinolone inclusiv moxifloxacină, după prima administrare. Reacțiile anafilactice pot evolua până la șoc care poate pune viața în pericol, chiar de la prima administrare. În aceste cazuri trebuie întrerupt tratamentul cu moxifloxacină și trebuie inițiat un tratament adecvat (de exemplu tratamentul șocului).
- S-a demonstrat că moxifloxacina prelungeste intervalul QTc pe electrocardiograma unora dintre pacienți. La analiza ECG-urilor obținute în programul de studii clinice, prelungirea QTc la administrarea de moxifloxacină a fost de $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$, 1,4% față de valoarea inițială. Medicația care poate reduce kaliemia trebuie folosită cu precauție la pacienții tratați cu moxifloxacină.
Moxifloxacina trebuie folosită cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene curențe, de exemplu: ischemia miocardică acută sau prelungirea intervalului QT, deoarece poate duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) și stop cardiac (vezi pct. 4.3). Mărimea prelungirii intervalului QT poate crește cu concentrația medicamentului. De aceea doza recomandată nu trebuie depășită.
Beneficiul tratamentului cu moxifloxacină, mai ales în cazul infecțiilor puțin severe trebuie evaluat, luând în considerare informațiile prezentate la punctul privind atenționările și precauțiile.
Dacă apar semne de aritmie cardiacă în timpul tratamentului de moxifloxacină, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie efectuat un ECG.
- Au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă cu potențial de evoluție la insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol în asociere cu moxifloxacina (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului înainte de continuarea tratamentului dacă apar semne și simptome de hepatită fulminantă, cum sunt astenie cu evoluție rapidă asociată cu icter, urină închisă la culoare, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică.
Trebuie efectuate teste/ investigații ale funcției hepatice în cazurile în care apar semne de disfuncție hepatică.
- Chinolonele sunt cunoscute ca declanșatoare de convulsii. Trebuie administrate cu precauție la pacienții cu tulburări ale SNC care pot predispute la convulsii sau care scad pragul de declanșare a acestora.

- Au fost raportate colite (inclusiv colita pseudomembranoasă) asociate tratamentului cu antibiotice cu spectru larg, inclusiv moxifloxacină; de aceea este important să se ia în considerare colita asociată cu antibioticele în diagnosticul pacienților care prezintă diaree severă în timpul sau după utilizarea de moxifloxacină. În această situație trebuie inițiate imediat măsuri terapeutice adecvate. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.
- Pot apare inflamații și rupturi de tendon la tratamentul cu chinolone, inclusiv moxifloxacină, în special la pacienții vârstnici și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. La primul semn de durere sau inflamație pacienții trebuie să întrerupă tratamentul cu moxifloxacină și să țină în repaos membrul(ele) afectat(e).
- Pacienții vârstnici cu tulburări renale trebuie să folosească cu precauție moxifloxacină dacă nu pot susține un aport lichidian adecvat, deoarece deshidratarea poate mări riscul de insuficiență renală.
- Dacă este afectată vederea sau apar alte efecte asupra ochilor, trebuie solicitat imediat consult oftalmologic.
- Se cunosc reacții de fotosensibilitate provocate de chinolone. Totuși, unele studii indică faptul că moxifloxacină prezintă un risc mai mic de a induce fotosensibilitatea. Cu toate acestea, pacienții trebuie însă sfătuiți să evite expunerea la radiații ultraviolete sau lumină solară puternică și/sau prelungită pe durata tratamentului cu moxifloxacină.
- Pacienții cu antecedente familiale sau personale cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază sunt predispuși la reacții hemolitice la tratamentul cu chinolone. În consecință, moxifloxacină trebuie folosită cu precauție la acești pacienți.
- Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.
- La pacienții cu afecțiuni inflamatorii pelviene necomplicate (de exemplu asociate cu abcese tubo-ovariene sau pelviene) la care tratamentul intravenos este considerat necesar, tratamentul cu [Numele inventat] 400mg comprimate filmate nu este recomandat.
- Afecțiunile inflamatorii pelviene pot fi cauzate de rezistența *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluoroquinolone. Prin urmare, în aceste cazuri moxifloxacină ar trebui administrată concomitent cu alte antibiotice adecvate (de exemplu o cefalosporină) cu excepția cazului când poate fi exclusă rezistența *Neisseria gonorrhoeae* la moxifloxacină. Dacă starea clinică nu se îmbunătățește după 3 zile de tratament, terapia trebuie revizuită.
- Datorită reacțiilor adverse asupra cartilajelor animalelor tinere (vezi pct. 5.3) administrarea la copii și adolescenți < 18 ani este contraindicată (vezi pct. 4.3).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: chinolone antibacteriene, fluoroquinolone, cod ATC: J01 MA 14

Mecanism de acțiune

In vitro, moxifloxacină are activitate asupra unui spectru larg de agenți patogeni gram-pozitiv și gram-negativ.

Acțiunea bactericidă a moxifloxacinei rezultă din, inhibarea ambelor topoizomeraze tip II (ADN girază) și topoizomerază IV, necesare pentru replicarea, transcripția și repararea ADN-ului bacterian. Se pare că jumătatea C8-metoxi contribuie la creșterea activității și la reducerea selecționării de bacterii gram-pozitive mutante rezistente, în comparație cu jumătatea C8-H. Prezența substituentului bicicloaminic voluminos în poziția C-7 previne efluxul activ asociat cu genele *norA* sau *pmrA* întâlnite la anumite bacterii gram-pozitiv.

Investigațiile farmacodinamice au demonstrat că moxifloxacină are efect bactericid dependent de concentrație. Concentrațiile bactericide minime (CBM) sunt de ordinul de mărime al concentrațiilor minime inhibitorii (CMI).

Interferența cu testele de culturi

Tratamentul cu moxifloxacină poate da rezultate fals negative pentru culturile de *Mycobacterium* spp. prin inhibarea creșterii micobacteriene.

Efectul asupra florei intestinale umane

Următoarele modificări ale florei intestinale au fost observate la voluntari, în urma administrării orale de moxifloxacină: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. și *Klebsiella* spp. au fost reduse, precum și anaerobii *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., și *Peptostreptococcus* spp.. S-a constatat o creștere la *Bacteroides fragilis*. Aceste modificări au revenit la normal în două săptămâni.

Mecanism de rezistență

Mecanismele de dezvoltare a rezistenței bacteriene care inactivează penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, macrolidele și tetraciclina nu afectează activitatea antibacteriană a moxifloxacinii. Alte mecanisme de rezistență, cum sunt scăderea permeabilității membranare (întâlnită la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux, pot de asemenea afecta și sensibilitatea la moxifloxacină.

Rezistența in vitro la moxifloxacină este dobândită în mai multe etape prin mutații la nivelul situsurilor țintă, la ambele topoizomeraze de tip II (ADN giraza) și topoizomeraza IV. Moxifloxacină este un substrat puțin favorabil pentru mecanismele active de eflux al germenilor gram-pozitivi. A fost observată rezistența încrucișată cu alte fluorochinolone. Totuși, dat fiind că moxifloxacină inhibă atât topoizomeraza II cât și IV cu activitate similară la unele bacterii gram-pozitive, aceste bacterii pot fi rezistente la alte chinolone, dar sensibile la moxifloxacină.

Date de sensibilitate in vitro

Punctele clinice limită EUCAST, pentru concentrația minimă inhibitoare (CMI) pentru moxifloxacină (31.01.2006):

Microorganism	Sensibil	Rezistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> grupele A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> și <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Puncte limită fără legătură cu specia*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Punctele limită fără legătură cu specia au fost determinate în principal pe baza datelor farmacocinetice / farmacodinamice și sunt independente de distribuțiile CMI pentru o specie anume. Acestea se folosesc doar pentru specii care nu au un punct limită specific și nu se folosesc pentru specii pentru care nu s-au stabilit încă criteriile de interpretare (anaerobe gram-negativ).		

Punctele limită ale Institutului de Standarde Clinice și de Laborator (CLSI), fostele puncte limită NCCLS, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru testare CMI (mg/l) sau testare tip disc de difuzie (diametrul zonei [mm]) folosind un disc cu 5-μg moxifloxacină.

Punctele limită ale Institutului de Standarde Clinice și de Laborator (CLSI), pentru CMI și pentru cele de disc de difuzie pentru *Staphylococcus* spp. și organisme cu creștere dificilă (M100-S17, 2007), și puncte limită CMI pentru anaerobe (M11-A7, 2007):

Microorganism	Sensibil	Intermediar	Rezistent
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15 - 17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 0,5$ mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21 - 23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaerobe	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

Prevalența rezistenței dobândite poate să varieze geografic și în timp pentru anumite specii, fiind de dorit informațiile locale privind rezistența, mai ales în tratamentul infecțiilor severe. În funcție de necesități, trebuie solicitată opinia experților în cazurile în care prevalența rezistenței este de natură să pună sub semnul întrebării utilitatea chimioterapicului cel puțin în unele tipuri de infecții.

Specii de regulă sensibile
<u>Microorganisme aerobe gram-pozitiv</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (sensibil la meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa B) Grupa <i>Streptococcus milleri</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> (grupa A)
<u>Microorganisme aerobe gram-negativ</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella</i> spp.*
<u>„Alte” microorganisme</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specii la care rezistența dobândită poate constitui o problemă
<u>Microorganisme aerobe gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la meticilin) ⁺
<u>Microorganisme aerobe gram-negativ</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺
Organisme cu rezistență naturală
<u>Microorganisme aerobe gram-negativ</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Activitatea a fost satisfăcător demonstrată pe tulpinile sensibile din studiile clinice în vederea aprobării indicațiilor clinice. #Tulpinile care produc BLSE (beta+lactamaze cu spectru extins) sunt în mod normal rezistente la fluorochinolone +Rata de rezistență > 50% în una sau mai multe țări

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

În urma administrării orale moxifloxacină este absorbită rapid și aproape complet. Biodisponibilitatea absolută ajunge la aproximativ 91%.

Parametrii farmacocinetici evoluează liniar în intervalul 50-800 mg în doză unică și până la 600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile. După o doză orală de 400 mg se atinge concentrația maximă de 3,1 mg/l în decurs de 0,5- 4 ore după administrare. Concentrațiile plasmatice maxime și minime la starea de echilibru (doză de 400 mg o dată pe zi) au fost de 3,2 mg/l, respectiv 0,6 mg/l. La starea de echilibru expunerea în intervalul de dozaj este cu aproximativ 30% mai mare decât după prima doză.

Distribuție

Moxifloxacină se distribuie rapid în spațiile extravasculare; după o doză de 400 mg s-a determinat o ASC de 35 mg h/l. Volumul aparent distribuției la starea de echilibru (V_{ss}) este de aproximativ 2 l/kg. Experimentele in vitro și ex vivo au evidențiat o legare de proteinele plasmatice de aproximativ 40-42 % independent de concentrația medicamentului. Moxifloxacină se leagă în principal de albumina serică.

Următoarele concentrații plasmatice maxime (medie geometrică) au fost observate ca urmare a administrării unei doze orale unice de 400 mg moxifloxacină.

Țesut	Concentrație	Loc: Raport plasmatic
Plasma	3,1 mg/l	-
Saliva	3,6 mg/l	0.75 - 1.3
Lichid vezicular	1,6 ¹ mg/l	1.7 ¹
Mucoasa bronșică	5,4 mg/kg	1.7 - 2.1
Macrofage alveolare	56,7 mg/kg	18.6 - 70.0
Lichid alveolar	20,7 mg/l	5 - 7
Sinusul maxilarului	7,5 mg/kg	2.0
Sinusul etmoid	8,2 mg/kg	2.1
Polipi nazali	9,1 mg/kg	2.6
Lichid interstițial	1,0 ² mg/l	0.8 - 1.4 ^{2,3}
Tractul genital feminin*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* administrare intravenoasă a unei singure doze de 400 mg

¹ 10 ore după administrare

² concentrație pentru fracțiunea nelegată

³ între 3 și 36 de ore după doză

⁴ la terminarea perfuzării

Metabolizare

Moxifloxacină suferă biotransformare de fază II și se excretă pe cale renală și biliară/prin materiile fecale sub formă netransformată precum și sub forma unui compus sulfoconjugat (M1) și glucuronoconjugat (M2). M1 și M2 sunt singurii metaboliți semnificativi la om și amândoi sunt microbiologic inactivi.

În studiile clinice de fază I și în cele in vitro nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice metabolice cu alte medicamente ce suferă biotransformarea de fază I prin intermediul enzimei citocromului P450. Nu există dovezi de metabolizare oxidativă.

Eliminare

Moxifloxacină este eliminată din plasmă cu un timp mediu de înjumătățire de aproximativ 12 ore. Media clearance-ului total aparent, după o doză de 400 mg variază între 179 și 246 ml/min. Clearance-ul renal este de aproximativ 24 – 53 ml/min, ceea ce sugerează reabsorbție tubulară parțială a medicamentului.

După o doză de 400 mg, regăsirea în urină (aproximativ 19% substanță netransformată, aproximativ 2,5% M1 și aproximativ 14% M2) și materiile fecale (aproximativ 25% substanță netransformată, aproximativ 36% M1 și zero pentru M2) totalizează aproximativ 96%.

Administrarea concomitentă de moxifloxacină și ranitidină sau probenecid nu a modificat clearance-ul renal al medicamentului netransformat.

Au fost observate concentrații plasmatice mai mari la voluntarii sănătoși cu greutate corporală mică (cum sunt femeile) și la voluntarii vârstnici.

Proprietățile farmacocinetice ale moxifloxacinei nu diferă semnificativ la pacienții cu insuficiență renală (inclusiv clearance al creatininei $> 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Odată cu scăderea funcției renale, concentrațiile de metabolit M2 (glucuronoconjugat) cresc până la de 2,5 ori (cu un clearance al creatininei $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Pe baza studiilor farmacocinetice efectuate până în prezent la pacienții cu insuficiență hepatică (Child Pugh A, B), nu se poate determina dacă există diferențe față de voluntarii sănătoși. Insuficiența hepatică a fost asociată cu expunere mai mare la M1 în plasmă, în timp ce expunerea la medicamentul netransformat a fost comparabilă cu cea de la voluntarii sănătoși. Nu există suficientă experiență clinică privind utilizarea moxifloxacinei la pacienții cu insuficiență hepatică.

PROSPECT

1. CE ESTE (NUMELE INVENTAT) 400 MG COMPRIMATE FILMATE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

[Numele inventat] este un antibiotic din clasa chinolonelor. [Numele inventat] conține substanța activă moxifloxacină, ce aparține unui grup de antibiotice, numite fluorochinolone. [Numele inventat] acționează prin omorârea bacteriilor care provoacă infecții, în cazul în care acestea sunt determinate de bacterii sensibile la substanța activă, moxifloxacină.

[Numele inventat] se folosește la adulți pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene:

- Agravarea bruscă a bronșitei cronice (acutizarea bronșitei cronice)
- Infecții pulmonare (pneumonii) dobândite în afara spitalului, cu excepția cazurilor severe
- Infecție acută a sinusurilor (sinuzită bacteriană acută)
- Infecții ușoare până la moderate ale tractului genital superior feminin (afecțiuni inflamatorii pelviene), incluzând infecțiile trompelor și infecții ale mucoasei uterine.

[Numele inventat] comprimate nu sunt suficiente ca terapie unică în acest tip de infecții și de aceea alte antibiotice trebuie prescrise de medicul dumneavoastră împreună cu [Numele inventat] comprimate pentru tratamentul infecțiilor tractului genital superior feminin (vezi pct. 2, Înainte să luați [Numele inventat]... Aveți grijă deosebită când utilizați....Înainte să luați [Numele inventat] 400mg comprimate filmate).

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI (NUMELE INVENTAT) 400 MG COMPRIMATE FILMATE

Adresați-vă medicului dacă nu sunteți sigur că faceți parte din unul dintre grupurile de pacienți descrise mai jos.

Nu luați [Numele inventat] 400 mg comprimate filmate

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la substanța activă, moxifloxacină, la oricare alt antibiotic chinolonic sau la oricare dintre celelalte componente (vezi pct. 6 *Informații suplimentare*) ale (Numele inventat) 400 mg comprimate filmate
- Dacă sunteți gravidă sau alăptați.
- Dacă aveți vârstă sub 18 ani.
- Dacă ați avut boli sau afectări ale tendoanelor asociate cu tratamentul cu antibiotice chinolonice (vezi pct. *Aveți grijă deosebită...* și 4. *Reacții adverse posibile*).
- Dacă ați avut sau v-ați născut cu afecțiuni care determină modificări anormale ale electrocardiogramei (ECG, înregistrări electrice ale ritmului inimii), aveți un dezechilibru de săruri în sânge, în special o concentrație mică de potasiu în sânge (hipokaliemie), care în prezent nu este corectată prin tratament aveți un ritm al inimii foarte lent (bradicardie), aveți probleme cardiace (insuficiență cardiacă), ați avut ritm cardiac anormal (aritmie) sau luați alte medicamente care determină anumite modificări anormale ECG (vezi pct. *Utilizarea altor medicamente*). Aceasta se recomandă deoarece (Numele inventat) poate provoca anumite modificări ale ECG, și anume o prelungire a intervalului QT, adică o întârziere a conducerii semnalelor electrice.
- Dacă aveți o afecțiune hepatică severă sau valori serice crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze) de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale.

Aveți grijă deosebită când utilizați [Numele inventat] 400 mg comprimate filmate

Înainte să luați [Numele inventat] 400 mg comprimate filmate

- (Numele inventat) poate să vă modifice ECG-ul. Dacă luați orice medicamente care vă scad concentrația de potasiu din sânge, întrebați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua (Numele inventat). Dacă aveți palpitații sau bătăi neregulate ale inimii în timpul perioadei de tratament, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Acesta va dori probabil să vă facă un ECG pentru a vă măsura ritmul inimii.

- Dacă suferiți de epilepsie sau aveți o afecțiune care vă predispune la convulsii, întrebați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua (Numele inventat).
- Dacă dumneavoastră sau un membru al familiei aveți deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (o boală ereditară rară), informați medicul, care vă va spune dacă [Numele inventat] este adecvat pentru dumneavoastră.
- Dacă aveți infecție complicată a tractului genital superior feminin (de exemplu asociată cu abcese ale trompelor și ovarelor sau pelviene) pentru care medicul dumneavoastră consideră necesar tratamentul intravenos, tratamentul cu [Numele inventat] comprimate nu este adecvat.
- Pentru tratamentul infecțiilor ușoare până la moderate ale tractului genital superior feminin medicul dumneavoastră ar trebui să vă prescrie alt antibiotic în plus față de [Numele inventat]. Dacă simptomele nu se ameliorează după 3 zile de tratament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Când luați [Numele inventat] 400 mg comprimate filmate

- Riscul de tulburări cardiace poate crește odată cu doza. De aceea trebuie să respectați dozele prescrise.
- Există șanse minime să apară o reacție alergică bruscă și severă (o reacție/șoc anafilactic) chiar de la prima doză, cu următoarele simptome: sufocare, amețală, stare de rău sau leșin, amețală la ridicare în picioare. Dacă se întâmplă așa, nu mai luați [Numele inventat] și solicitați imediat asistență medicală.
- [Numele inventat] poate provoca o inflamare severă și rapidă a ficatului, care poate duce la o insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol (vezi pct.4 Reacții adverse posibile). Vă rugăm să vă adresați medicului înainte de a continua tratamentul dacă aveți simptome cum sunt apariția bruscă a unei stări generale de rău și/sau greață asociată cu îngălbenirea albului ochilor, urină închisă la culoare, mâncărimi ale pielii, tendință de sângerare sau afecțiuni ale creierului provocate de tulburările hepatice apărute (simptome ale unei funcții hepatice reduse sau o inflamare rapidă și severă a ficatului).
- În timpul sau după tratamentul cu antibiotice, inclusiv [Numele inventat], este posibil să apară diareea. Dacă aceasta devine severă sau persistentă, sau dacă observați că scaunul conține sânge sau mucus, trebuie să întrerupeți imediat tratamentul cu [Numele inventat] și să vă adresați medicului dumneavoastră. În această situație nu trebuie să luați medicamente care opresc sau încetinesc mișcările intestinale.
- [Numele inventat] poate provoca uneori durere și inflamații ale tendoanelor, în special dacă sunteți în vârstă sau urmați un tratament concomitent cu corticosteroizi. La primul semn de durere sau inflamație trebuie să încetați să mai luați [Numele inventat], să țineți membrul afectat în repaus și să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.
- Dacă sunteți în vârstă și aveți probleme cu rinichii, aveți grijă să beți suficiente lichide deoarece deshidratarea poate mări riscul de insuficiență renală.
- Dacă vă slăbește acuitatea vizuală sau dacă aveți alte afectări ale ochilor în timpul tratamentului cu [Numele inventat], adresați-vă imediat unui specialist oftalmolog.
- Antibioticele chinolonice pot provoca o sensibilitate sporită a pielii la lumina solară sau la radiațiile ultraviolete. Evitați expunerea prelungită la lumina solară sau la lumina solară puternică și nu utilizați aparatele de bronzat sau alte lămpi cu ultraviolete pe timpul tratamentului cu [Numele inventat].

Folosirea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, în afară de [Numele inventat], inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Pentru [Numele inventat] trebuie să țineți seama de următoarele:

- Dacă pe durata tratamentului cu (Numele inventat) luați alte medicamente care afectează inima, există un risc crescut de a vă afecta ritmul cardiac. De aceea nu luați [Numele inventat] împreună cu următoarele medicamente: medicamente care fac parte din grupul antiaritmicelelor (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramid, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), neurolepticelor (de exemplu fenotiazine, pimozidă, sertindol, haloperidol, sultopridă), al antidepressivelor triciclice, unele chimioterapice antibacteriene (de exemplu sparfloxacină, eritromicină intravenoasă, pentamidină, antimalarice, în special halofantrină), unele antihistaminice (de exemplu terfenadină, astemizol, mizolastină), și alte medicamente (de exemplu: cisapridă, vincamină intravenoasă, bepridil și difemanil).
- Orice medicament care conține magneziu sau aluminiu, cum sunt antiacidele pentru indigestie, sau orice medicament care conține fier sau zinc, medicament conținând didanozină sau sucralfat pentru tratamentul tulburărilor gastro-intestinale, care pot reduce acțiunea (Numele inventat) comprimate. De aceea luați comprimatul de [Numele inventat] cu 6 ore înainte sau după administrarea celui alt medicament.
- Cărbunele medicinal luat o dată cu [Numele inventat] reduce acțiunea [Numele inventat]. De aceea se recomandă ca aceste medicamente să nu fie administrate împreună.
- Dacă urmați un tratament cu anticoagulante orale (de exemplu warfarină), ar putea fi necesar ca medicul să vă urmărească timpii de coagulare sangvină.

Folosirea [Numele inventat] 400 mg comprimate filmate în combinație cu alimentele și băuturile
Efectul [Numele inventat] nu este influențat de alimente, inclusiv produsele lactate.

Sarcina și alăptarea

Nu luați [Numele inventat] dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

[Numele inventat] vă poate face să vă simțiți amețit sau confuz. Dacă aveți aceste manifestări, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Informații importante despre unele componente ale [Numele inventat] 400 mg comprimate filmate

[Numele inventat] comprimate conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua [Numele inventat].

3. CUM SĂ LUAȚI [Numele inventat] 400 MG COMPRIMATE FILMATE

Luați întotdeauna [Numele inventat] exact așa cum va v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cum să luați [Numele inventat].

Doza uzuală pentru adulți este de un comprimat filmat de 400 mg pe zi.

[Numele inventat] comprimate este destinat uzului oral. Înghițiți comprimatul întreg (pentru a evita gustul amar) cu mult lichid. Puteți lua [Numele inventat] împreună cu sau fără alimente. Se recomandă să luați comprimatul la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții în vârstă, pacienți cu greutate corporală mică sau la cei cu afecțiuni renale.

Durata tratamentului depinde de tipul de infecție. Cu excepția cazului în care, medicul nu vă indică altfel, durata recomandată a tratamentului cu [Numele inventat] este:

- | | |
|---|-------------|
| - Agravarea bruscă a bronșitei cronice (acutizarea bronșitei cronice) | 5 – 10 zile |
| - Infecții pulmonare (pneumonii) dobândite în afara spitalului, cu excepția cazurilor severe | 10 zile |
| - Infecție acută a sinusurilor (sinuzită bacteriană acută) | 7 zile |
| - Infecții ușoare până la moderate ale tractului genital superior feminin (afecțiuni inflamatorii pelviene) incluzând infecții ale trompelor și infecții ale mucoasei uterine | 14 zile |

Este important să duceți tratamentul până la capăt, chiar dacă începeți să vă simțiți mai bine după câteva zile. Dacă opriți tratamentul prea devreme este posibil ca infecția să nu fie complet vindecată, infecția poate să reapară sau starea dumneavoastră se poate înrăutăți și există, de asemenea, riscul de a crea rezistență bacteriană la antibiotic.

Doza și durata recomandată a tratamentului nu trebuie depășite (vezi pct. 2 *Înainte să luați (Numele inventat)*., Aveți grijă deosebită când utilizați...).

Dacă luați mai mult decât trebuie din [Numele inventat] 400 mg comprimate filmate mai mult decât va e prescris

Dacă luați mai mult decât doza prescrisă de un comprimat pe zi adresați-vă imediat medicului și dacă este posibil arătați medicului sau farmacistului comprimatele rămase, pachetul sau acest prospect pentru a ști ce ați luat.

Dacă uitați să luați [Numele inventat] 400 mg comprimate filmate

Dacă uitați să luați comprimatul, luați-l de îndată ce vă amintiți, în cursul aceleiași zile. Dacă nu luați un comprimat în cursul unei zile, în ziua următoare luați doza normală (un comprimat). Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă mai aveți nelămuriri, consultați medicul sau farmacistul.

Dacă încetați să luați [Numele inventat] 400 mg comprimate filmate

Dacă tratamentul cu acest medicament est[Numele inventat]e întrerupt prea devreme este posibil ca infecția să nu fi fost complet tratată. Întrebați medicul dacă doriți să întrerupeți tratamentul înainte de termen.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.