

OXACID 400

ОКСАЦИД 400

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

Oxacid 400

2. Количествен и качествен състав

Ofloxacin 400 mg

3. Лекарствена форма

Капсули x 12 броя

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Оксацид се прилага при лечение на следните инфекции, когато са причинени от чувствителни организми:

- инфекции на бъбреците и долните пикочни пътища
- инфекции на горните пикочни пътища
- инфекции на гениталиите и на уретрата, предавани по полов път
- некомплицирана гонорея
- инфекции на долните дихателни пътища
- инфекции на кожата и меките тъкани
- инфекции на костите и ставите
- абдоминални инфекции
- чревни инфекции

4.2. Дозировка и начин на приложение

В зависимост от тежестта на инфекцията, дневната доза за възрастни варира от 200 до 800mg. Може да се назначи до 400 mg като единична доза, за предпочитане да се приема сутрин. По-високи дози трябва да се дават като две разделени дози.

Обичайна дозировка за възрастни: 200 mg два пъти дневно

Инфекции на костите и ставите: 200 mg - 400 mg два пъти дневно

Некомплицирана гонорея: 400 mg като единична доза

Продължителност на лечението: Зависи от тежестта на инфекцията и повлияването ѝ от лечението. Обичайният период на лечение е 7 - 10 дни.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрежение за употреба № 10679/14.04.05

672/12.07.05 *Ment.*



Лечението не бива да продължава повече от два месеца.

Нарушена бъбречна функция: При пациенти с нарушена бъбречна функция дозировката се определя според креатининовия клирънс. Първата доза се предписва като при здрави бъбреци. Поддържащата доза би трябвало да се снижава по следния начин: креатининов клирънс 50-20(мл/мин) - поддържащата доза е 100-200 mg офлоксацин. При креатининов клирънс по-нисък от (20 мл/мин) поддържащата доза е 100 mg офлоксацин на 24 часа.

При нарушена функция на черния дроб екскрецията на офлоксацин намалява. При пациенти с тежки чернодробни увреждания дневната доза не трябва да надхвърля 400 mg офлоксацин.

Деца: Оксацид не се прилага при деца и юноши.

По-възрастни пациенти: При по-възрастните пациенти не се налагат промени в дозировката, освен в случаите с проблеми с бъбречната и чернодробна функция.

4.3. Противопоказания

Оксацид не бива да се прилага при пациенти с доказана свръхчувствителност към 4-хинолонови антибактериални продукти.

Офлоксацин е противопоказан при пациенти с регистрирана епилепсия или с нисък праг на гърчова активност, както и при предхождащи тендинити. Оксацид не се прилага при деца и юноши, както и при бременност и кърмене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с латентни или изявиени дефекти в активността на глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназата може да са предразположени към хемолитични реакции при лечение с хинолоновите антибактериални препарати.

Употребата на продукта може да доведе до фалшивоотрицателен тест за белодробна туберкулоза.

Пациенти, лекувани с Оксацид, не трябва да се излагат без нужда на силна слънчева светлина и трябва да избягват ултравиолетовите лъчи (UV лампи, солариуми). Лекарството да се прилага с повишено внимание при психотични пациенти или такива с анамнеза за психиатрично заболяване, както и при тези с миастения.

При първи прояви на тендинит лечението с офлоксацин да се преустанови.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Едновременният прием на магнезиеви и алуминиеви антиациди, сукралфатни или железосъдържащи препарати може да намали абсорбцията.

Може да се наблюдава допълнително понижаване на прага на гърчовата активност при едновременен прием на други лекарства с подобно действие.

Под влияние на офлоксацин, при едновременен прием на глибенкламид, може да се получи незначително увеличение на серумното ниво на последния. Офлоксацин може да засили ефекта на кумариновите антикоагуланти.



4.6. Бременност и лактация

Безопасността на този медицински продукт спрямо човешката бременност не е доказана. Както и при другите хинолони, има данни, че офлоксацин причинява артропатия при незрели животински организми и следователно употребата му по време на бременност е нежелателна. Изследванията при плъхове показват, че офлоксацин се секретира в млякото. Следователно не бива да се използва по време на лактация.

4.7. Въздействие върху способността да се шофира и борови с машини

Офлоксацин може да причини неврологични нежелани лекарствени реакции (напр. световъртеж, замаяност и др.) и пациентите трябва да са наясно как им влияе офлоксацин преди да започнат да боравят с машини и да шофират или да упражняват дейности, изискващи умствено напрежение и координация.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следващите данни са обобщени въз основа на клинични проучвания, проведени както за пероралните, така и за интравенозните форми на офлоксацин. Количеството на нежеланите лекарствени реакции при пациентите през втора и трета фаза на клиничните изследвания е било 11%. Четири процента от пациенти, лекувани с многократни дози, са спрели приемането на офлоксацин, поради настъпили нежелани реакции.

При клинични изследвания с пациенти, получавали многократно дози офлоксацин, са се проявили следните нежелани ефекти, за които се смята, че са причинени от терапията: гадене 3%, безсъние 3%, главоболие 1%, световъртеж 1%, диария 1%, повръщане 1%, обрив 1%, пруритус 1%, пруритус по външните гениталии при жените 1%, вагинит 1%, дисгеузия 1%.

При клинични изследвания най-честите нежелани странични прояви, без да се отчита връзка с лекарството са: гадене 10%, главоболие 9%, безсъние 7%, пруритус по външните гениталии при жените 6%, вагинит 5%, диария 4%, повръщане 4%.

При клинични изследвания, са наблюдавани следните нежелани странични прояви, без да се отчита връзка с лекарството, при 1% до 3% от пациентите: коремни болки и крампи, болки в гърдите, отслабване на апетита, сухота в устата, дисгеузия, умора, метеоризъм, стомашно-чревни разстройства, нервност, фарингит, пруритус, треска, обрив, разстройство на съня, сънливост, болки в тялото, гнойно вагинално течение, нарушение на зрението и запек.

Други странични прояви, без оглед на връзка с лекарството, при честота 1% са:

Общи: астения, тръпки, физическо неразположение, болки в крайниците, болки, епистаксис(кръвотечения от носа).

Сърдечно-съдовата система: сърдечен арест, едема (отоци), хипертензия (краткотрайно и дълготрайно повишаване на кръвното налягане), хипотензия, неравномерен сърдечен ритъм, вазодилатация.

Стомашно-чревната система: диспепсия (разстройство)



Генитална/Репродуктивна система: парене, дразнене, болки и обриви по женските гениталии, дисменорея (болезнена менструация), менорагия (прекалено обилна менструация), метрорагия.

Мускулно-скелетната система: артралгия (болки в ставите), миалгия (мускулни болки).

Нервна система: припадъци, тревожност, промени в познавателните способности, депресия, странни сънища, еуфория, халюцинации, парестезии, синкоп, вертиго тремор, обърканост.

Хранене/Метаболизъм: жажда, загуба на тегло.

Дихателна система: спиране на дишането, кашлица, ринора.

Кожа/Свърхчувствителност: ангиоедема, диафореза, уртикария, васкулит.

Особени чувства: дизурия (трудно уриниране), често уриниране, задържане на урина.

Следващите аномалии са се проявили при 1.0% от пациентите, получавали многократни дози офлоксацин. Не е доказано дали тези аномалии са причинени от лекарството или на основните съпътстващи обстоятелства по време на терапията.

Хематопоеза: анемия, левкопения, левкоцитоза, неутропения, неутрофилия, увеличени bank forms, лимфоцитопения, еозинофилия, повишено ниво на ESR.

Чернодробни: повишени: алкална фосфатаза, AST (SGOT), ALT (SGPT).

Серумни показатели: хипергликемия, хипогликемия, повишен креатинин, повишена уреа.

Урина: гликозурия, протеинурия (албуминурия), хипостенурия, хематурия, пиурия.

Постпазарни странични ефекти

Други нежелани странични ефекти, без оглед на връзка с лекарството, за които е докладвано след опит, натрупан от продажбите на хинолоните, включително офлоксацин в цял свят.

Клинични

Сърдечно-съдова система: церебрална тромбоза, пулмонарна едема, тахикардия, хипотензия/шок, синкоп.

Ендокринни/Метаболитни: хипер- или хипогликемия, особено при диабетици, лекуващи се с инсулин или перорални хипогликемични препарати (Виж Предпазни мерки, Общи и лекарствени взаимодействия).

Стомашно-чревна система: дисфункция на черния дроб, включително хепатална некроза, иктер (холестатичен или хепатоцелуларен), хепатит; чревна перфорация; псевдомембранозен GI хеморагичен колит; хълцане, болезнена орална мукоза, пирозис (Виж Предупреждения)

Гениталии/Репродуктивна Система: вагинална кандидоза



Хематопоеза: анемия, включително хемолитична и апластична; кръвоизливи, панцитопения, агранулоцитоза, левкопения, обратима депресия на костния мозък, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура, петехии, екхимоза (Виж Предупреждения)

Мускулно-скелетни: тендинит/руптура: слабост

Нервна система: кошмари; суицидни мисли или действия, дезориентация, психотични реакции, параноя; фобии, безпокойство, трудно задържане на едно място, агресивност/отчужденост, маниакални реакции, емоционална лабилност; периферни невропатии, атаксия, нарушена координация; Възможно е влошаване на следните заболявания: миастения гравис и екстрапирамидални разстройства; дисфазия, замаяност (Виж Предупреждения и предпазни мерки).

Дихателна система: диспнея, бронхоспазм, алергичен пневмонит, стридор (свирещ звук от гърдите)(Виж Предупреждения).

Кожа/Свръхчувствителност: анафилактични (-тоидни) реакции/шок; пурпура, серумна болест, еритема мултиформе/синдром на Стивънс-Джонсън, еритема нодозум, ексфолиативен дерматит, хиперпигментация, токсична епидермална некролиза, конюнктивит, фоточувствителност, мехуроподобен обрив (Виж Предупреждения и предпазни мерки).

Особени усещания: диплопия, нистагъм, замъглено зрение, нарушения във: вкусовите усещания, обонянието и равновесието, които обикновено изчезват след спиране на лекарството.

Гикочна сиситема: анурия, полиурия, камъни в бъбреците, бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, хематурия (Виж Предупреждения и Предпазни мерки).

Лабораторни

Хематопоеза: удължаване на протромбиновото време

Серумни показатели: ацидоза, повишаване на: серумните триглицериди, серумният холестерол, серумният калий, тестове на чернодробната функция включващи: GGTP, LDH, билирубин.

Урина: албуминурия, кандидурия

При клинични изследвания с приложени многократни дози, офталмологичните аномалии, включващи катаракта и многоточковия лентикularan опацит са регистрирани при пациенти, лекувани с други хинолони. Връзката на тези нежелани прояви с употребата на хинолони не е доказана.

Кристалурия и цилиндрурия са регистрирани при други хинолони.

4.9. Предозиране

Информацията относно предозирането с офлоксацин е ограничена. Известен е само един случай на неумишлено предозиране. При този случай, една жена получила 3 грама офлоксацин интравенозно за 45 минути. Кръвната проба, взета 15 минути след инфузията показала ниво на офлоксацин от 39.3µg/mL. След седем часа, нивото паднало до 16.2 µg/mL. и след 24 часа - до 2.7µg/mL. По време на инфузията пациентката почувствала сънливост, гадене, замаяност, топли и студени вълни, субективно подуване на лицето и вцепеняване, размазване на говора, лека до средна дезориентация. Всички



неразположения, с изключение на замайвавето, утихнали в границите на един час след прекратяване на инфузията. Замайването, най-изявено при стоене, изчезнало напълно след около 9 часа. Лабораторните изследвания не показали клинически значими отклонения на обичайните параметри при тази пациентка.

В случай на висока свръхдоза, трябва да се направи промивка на стомаха. Пациентът трябва да се постави под наблюдение и да се хидратира. Офлоксацин не се отстранява ефективно чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

При лабораторни условия, офлоксацин проявява действие върху широк спектър Грам-положителни и Грам-отрицателни аеробни и анаеробни бактерии. Офлоксацин често проявява бактерицидно действие при концентрации равни на или малко по-високи от инхибиращата. Счита се, че офлоксацин упражнява своето бактерицидно действие върху чувствителните микроорганизми, като инхибира ДНК-гиразата, основен ензим катализатор при удвояването, транскрипцията и възстановяването на бактериалната ДНК.

Микробиологичните резултати показват, че следните патогени могат да се считат за чувствителни: *Staphylococcus aureus* (включително и резистентните спрямо метицилина стафилококи), *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Proteus* (индол-позитивен или индол-негативен), *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas*, *Plesomonas*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma urealyticum*. С променлива чувствителност са: *Enterococci*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium fortuitum*.

Офлоксацин проявява активност спрямо повечето щамове на следните организми както *in vitro*, така и при специфични клинични инфекции:

Chlamydia trachomatis
Citrobacter diversus
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Следващите данни са проучени при лабораторни условия и тяхната клинична значимост не е известна.

In vitro, офлоксацин проявява минимални инхибиращи концентрации от 2 mg/mL или по-ниски, срещу повечето щамове на следните микроорганизми; Все пак, безопасността и



ефективността на офлоксацин при лечение на клинични инфекции, причинени от тези организми не са напълно доказани при подходящи и добре контролирани изследвания.

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecalis

Staphylococcus epidermidis (включително метицилин-резистентните щамове)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus agalactiae (Група Б)

Грам-положителни аероби

Acinetobacter calcoaceticus

Aeromonas hydrophila

Bordetella parapertussis

Bordetella pertussis

Campylobacter jejuni

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Haemophilus ducreyi

Klebsiella axytoca

Moraxella (Branhalmella) catarhallis

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Plesiomonas shigelloides

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Pseudomonas fluorescens

Serratia marcescens

Анаероби

Bacteroides fragilis

Bacteroides intermedius

Clostridium perfringens

Clostridium welchii

Eikenella corrodens

Gardnerella vaginalis

Peptococcus niger

Petrostreptococcus species

Други организми

Chlamydia pneumoniae

Legionella pneumophila

Mycobacterium tuberculosis

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

Много щамове на други стрептококови видове, ентерококови видове и анаероби и резистентни към офлоксацин.

Офлоксацин не проявява активност спрямо *Treponema pallidum*.



Резистентност спрямо офлоксацин, поради спонтанна мутация *in vitro*, се проявява рядко (обхват 10^{-6} - 10^{-11}). До момента появата на резистентност е сравнително рядка в клиничната практика. С изключение на *Pseudomonas aeruginosa* (10%), са наблюдавани по-малко от 4% появи на резистентност за повечето от другите щамове. Въпреки, че е наблюдавана кръстосана (смесена) резистентност на офлоксацин и други флуорохинолони, някои организми, резистентни спрямо другите хинолони, може да проявят чувствителност към офлоксацин.

5.2. Фармакокинетични свойства

При перорален прием, бионаличността на офлоксацин е около 98%. Максималните серумни концентрации се достигат един или два часа след приема. Абсорбцията на офлоксацин след еднократна или многократна доза от 200 до 400 mg е предсказуема и количеството на абсорбираното лекарство се увеличава с увеличаване на дозата.

Офлоксацин има двуфазна елиминация. След многократни перорални дози за достигане на равновесна плазмена концентрация, плазменият полу-живот е около 4-5 часа и 20-25 часа. Все пак, по-дългият полуживот представлява по-малко от 5% от всички AUC. Акумулацията при стабилно състояние може да бъде изчислена на база полуживот от 9 часа. Пълният клирънс и обем на разпределение са приблизително еднакви след еднократни или многократни дози. Елиминацията се осъществява главно чрез бъбречната екскреция. Следващите данни посочват средните пикови серумни концентрации при здрави, с тегло 70-80 kg мъже-доброволци, след единични перорални дози от 200, 300, или 400 mg офлоксацин или след многократни перорални дози от 400 mg.

Орална доза	Серумна концентрация 2 часа след приема (mg/mL)	Област под кривата AUC 0 - ∞ (mg/mL)
200 mg ед.доза	1.5	14.1
300 mg ед.доза	2.4	21.2
400 mg ед.доза	2.9	31.4
400 mg равнов.плазм. концентрация	4.6	61.0

Равновесните плазмени концентрации са достигнати след четирикратни перорални дози и областта под кривата (AUC) е била приблизително 40% по-висока от тази след единични дози. Следователно, след прилагането на многократни дози от 200 mg и 300 mg, пиковите серумни нива от съответно 2.2 mg/mL и 3.6 mg/mL, са предсказуеми при равновесни плазмени концентрации.

Ин витро, около 32% от лекарството в плазмата са свързани с протеина.

Равновесните плазмени профили на орално и парентерално приложен офлоксацин са съпоставими по степен на експозиция, приложени в еднакви дози (mg/mg) към една и съща група хора. Равновесната плазмена концентрация AUC (0-12), постигната след интравенозно приложение от 400 mg за 60 минути е било 43,5 mg.ч/mL; равновесната плазмена концентрация AUG (0-12), достигната след орално приложение от 400 mg е била 41.2 mg.h/mL (два едностранни t-теста, 90% интервал на надеждност е 103-109)



От 0 до 6 часа след приема на единична орална доза от 200 mg офлоксацин от 12 здрави доброволци, средната концентрация на офлоксацин в урината е била около 220 mg/mL. От 12 до 24 часа след приема, средното ниво на офлоксацин в урината е било приблизително 34 mg/mL.

След орално приложение на препоръчителни терапевтични дози, е регистрирано наличие на офлоксацин във флуидите на пикочния мехур, цервикса, белодробната тъкан, яйчниците, простатната течност, простатната тъкан, кожата и слюнката. Средната концентрация на офлоксацин във всеки един от тези телесни флуиди и тъкани, след една или повече дози е била 0.8 до 1.5 пъти съответното ниво в плазмата. Към настоящия момент разполагаме с неточни данни за разпространението на офлоксацин в цереброспиналната течност и мозъчната тъкан.

Офлоксацин има пиридобензоксазинов пръстен, който намалява степента на метаболизирането му. Между 65% и 80% от приетият орално офлоксацин се екскретира непроменен чрез бъбреците, в рамките на 48 часа след приема. Изследванията сочат, че по-малко от 5% от приетата доза се установява в урината като дезметил или азотни метаболити. Четири до осем процента от приетата доза офлоксацин се екскретира чрез фекалиите. Това означава, че отделянето на офлоксацин чрез жлъчката е незначително.

Влиянието на храната върху абсорбцията на офлоксацин не е проучена.

При орално приложение на офлоксацин при здрави по-възрастни доброволци (64-74 годишни), с нормална бъбречна дейност, полуживотът на офлоксацин е бил от 7 до 8 часа, в сравнение с приблизително 6 часа при не толкова възрастни хора. Все пак изглежда, че абсорбцията на лекарството не се влияе от възрастта.

Отделянето на офлоксацин е намалено при пациенти с понижена бъбречна дейност (нивото на креатининовия клиарънс \leq mL/min), което налага коригиране на дозите.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Тератогенност: Изследвания върху животни показват, че Офлоксацин преминава плацентарната бариера. Серумната му концентрация в пълната връв достига 80-90% от тази в серума на бременните животни, при приета от тях доза 200 mg Офлоксацин.

Тъй като се установи, че Офлоксацин както и други хинолонови препарати, могат да причинят нарушено развитие на хрущялите в потомството, използването им по време на бременност не се препоръчва. Този механизъм досега не е установен при човека.

Когато се прилага перорално в доза 810 mg/kg дневно на бременни плъхове и 160 mg/kg дневно на бременни зайци Офлоксацин не проявява тератогенен ефект. Изследвания върху женски плъхове, третирани с дози до 360 mg/kg дневно Офлоксацин не показват нежелани ефекти върху късното развитие на плода, раждането, лактацията, неонаталната жизненост, както и върху растежа и развитието на младите животни. Дози, приложени на женски плъхове и зайци, които бяха съответно 50 и 100 пъти по-високи от максималната, препоръчана за хора доза, бяха фетотоксични /те водят до намаляване на телесното тегло на плода и до повишена фетална смъртност/. При плъхове третирани с 810 mg/kg тегло дневна доза Офлоксацин /доза надвишаваща 50 пъти максимално допустимата доза за хора/ се наблюдават малки отклонения в развитието на скелета.

Офлоксацин се излъчва в човешката кърма. Концентрацията на Офлоксацин в кърмата достига 98% от плазмената концентрация на майката, два часа след приема.

Канцерогенност: не са провеждани дългогодишни проучвания, които да определят канцерогенния потенциал на Офлоксацин.



Мутагенност: при проведени лабораторни изследвания върху Китайски хамстер и човешки клетъчни линии не се установи Офлоксацин да има мутагенен потенциал.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на ексципиентите

Maize starch 88 mg, Lactose 198 mg, Magnesium stearate 14 mg, Hard gelatine Capsule./Brilliant blue FCF 0.25%, Titanium dioxide 1%, Yellow iron oxide 1.2 %, Gelatin qsp 100%/ .

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на съхранение

Три години

6.4. Предпазни мерки при съхранение

Съхранява се на сухо и хладно място, защитено от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Полипропиленова опаковка с HDPE капачка.

6.6. Инструкции за употреба

Няма

7. Притежател на разрешението за употреба

Aegis Ltd
P.O. Box 28629
2081 Nicosia
CYPRUS

8. Регистрационен номер:

20020219/12.03.2002

9. Дата на първоначално/подновено разрешение за регистрация

19/09/1997

10. Дата на последната редакция на текста

09.02.01

