

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
TABRIN
(οφλοξασίνη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tabrin

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

• **Tabrin δισκία**

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ως δραστικό συστατικό 200 mg οφλοξασίνη.

• **Tabrin διάλυμα για έγχυση**

Μία φιάλη έγχυσης με 100 ml διαλύματος έγχυσης περιέχει 220 mg υδροχλωρική οφλοξασίνη που αντιστοιχεί σε 200 mg οφλοξασίνη.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

- Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
- Διάλυμα για έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η οφλοξασίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με τις ακόλουθες λοιμώξεις όταν προκαλούνται από στελέχη μικροβίων ευαίσθητων σ' αυτή:

α) Λοιμώξεις των κατωτέρων αναπνευστικών οδών

Οξεία βακτηριακή παρόξυνση της χρόνιας βρογχίτιδας, που προκαλείται από *S. aureus*, *H. influenzae* ή πολυανθεκτικά στις αμινογλυκοσίδες και τις νεότερες β-λακτάμες Gram (-) μικρόβια, όπως *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa* και διάφορα είδη *Proteus*.

Για το *S. pneumoniae* (πνευμονιόκοκκος) απαιτείται υψηλή δοσολογία (βλ. 4.2).

Αν και υπάρχουν *in vitro* στοιχεία για τη δραστηριότητα της οφλοξασίνης σε *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma urealyticum*, *M. tuberculosis* και *Legionella pneumoniae*, η αποτελεσματικότητά της *in vivo* σε λοιμώξεις που προκαλούνται από αυτούς τους μικροοργανισμούς δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

β) Λοιμώξεις των μαλακών μορίων και του δέρματος

Σε λοιμώξεις του δέρματος και εν τω βάθει μαλακών μορίων ή επιμολύνσεις τραυμάτων από μικρόβια, όπως *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* και *P. vulgaris*, *Providencia*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

γ) Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων

Σε χρόνιες λοιμώξεις οστών (χρόνια οστεομυελίτιδα) από στελέχη *S. aureus*, εντεροβακτηριακών και *P. aeruginosa*.

Υπάρχουν μελέτες για το συνδυασμό με ριφαμπικίνη σε περιπτώσεις λοιμώξεων από σταφυλόκοκκο σε προσθετικές ορθοπαιδικές επεμβάσεις.

Λόγω της χρονιότητας της χορήγησης χρειάζεται προσοχή για την ανάπτυξη αντοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

δ) Λοιμώξεις ανωτέρων και κατωτέρων ουροφόρων οδών

Λοιμώξεις ανωτέρων και κατωτέρων ουροφόρων οδών, προκαλούμενες από μικρόβια όπως *E. coli*, *K. pneumoniae*, είδη *Proteus*, *P. aeruginosa*.

ε) Λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και της ουρήθρας από σεξουαλικά μεταδιδόμενους μικροοργανισμούς

Η οφλοξασίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στις προστατίτιδες, γονοκοκκική ουρηθρίτιδα καθώς και ουρηθρίτιδες από *Chlamydia trachomatis*.

ζ) Εντερολοιμώξεις

Σε εντερολοιμώξεις από πολυανθεκτικά στελέχη σαλμονέλλας και σιγκέλλας περιλαμβανομένων και των ανθεκτικών στη χλωραμφενικόλη στελεχών καθώς και την εκκρίωση φορέα σαλμονελλών. Στις βρουκελλώσεις, η μονοθεραπεία με κινολόνες παρουσιάζει ποσοστό υποτροπών άνω του 30%.

η) Άλλες λοιμώξεις

Στη σηψαιμία, μικροβιαίμια από σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη και πολυανθεκτικούς Gram (-) μικροοργανισμούς.

Το Tabrin χαρακτηρίζεται από βακτηριοκτόνο δράση.

Τα παρακάτω παθογόνα μικρόβια θεωρούνται ότι είναι ευαίσθητα:

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Proteus* (ινδόλη-αρνητικός και ινδόλη-θετικός), *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma hominis* και *Mycoplasma urealyticum*.

Μεταβλητή ευαισθησία παρουσιάζουν:

Enterococci, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* και *Mycobacterium fortuitum*.

Συνήθως ανθεκτικά στο Tabrin στελέχη είναι:

Nocardia asteroides, αναερόβια (π.χ. *Bacteroides* spp., *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium difficile*, στελέχη *Enterococcus*).

Το Tabrin δεν είναι δραστικό κατά του *Treponema pallidum*.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

• Tabrin δισκία

Αν δεν καθορίζεται διαφορετικά από τον ιατρό, συνιστάται το παρακάτω

δοσολογικό σχήμα:

Λοιμώξεις των κατωτέρων αναπνευστικών οδών:	1 δισκίο 2 φορές/ημέρα
Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων:	1 δισκίο 2 φορές/ημέρα
Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων:	1-2 δισκία 2 φορές/ημέρα
Εντερολοιμώξεις:	1 δισκίο 2 φορές/ημέρα
Λοιμώξεις των ανωτέρων ουροφόρων οδών:	1 δισκίο 2 φορές/ημέρα
Λοιμώξεις των κατωτέρων ουροφόρων οδών:	1/2 δισκίο 2 φορές/ημέρα

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις παρουσίας μικροοργανισμών με μεταβλητή ευαισθησία ή σε σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. αναπνευστικές λοιμώξεις) καθώς επίσης και σε ανεπαρκή ανταπόκριση του ασθενή στην αρχική θεραπεία είναι αναγκαίο να αυξηθεί η δόση. Στις περιπτώσεις αυτές η δόση μπορεί ν' αυξηθεί σε 1 1/2-2 επικαλυμμένα δισκία δύο φορές την ημέρα. Το ίδιο ισχύει και για χρόνιες και επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, χρόνιες προστατίτιδες, χρόνιες επιδιδυμίτιδες, χρόνιες λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων, σηψαιμία.

Τρόπος χορήγησης δισκίων

Έως και 400 mg οφλοξασίνη μπορούν να χορηγηθούν ως μεμονωμένη δόση μια φορά την ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες από 400 mg πρέπει να μοιράζονται σε δύο ξεχωριστές δόσεις και να χορηγούνται σε ίδια περίπου διαστήματα.

Το Tabrin λαμβάνεται από το στόμα. Μπορεί να ληφθεί με άδειο στομάχι ή κατά τα γεύματα με επαρκή ποσότητα υγρών (περίπου 1/2 ποτήρι).

Πρέπει ν' αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα (βλ. κεφ. 4.5 "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων").

Διάρκεια χορήγησης δισκίων

Η διάρκεια της αγωγής ρυθμίζεται ανάλογα με την ανταπόκριση του λοιμώδους παράγοντα και την εξέλιξη της κλινικής εικόνας. Όπως ισχύει με όλα τα αντιβακτηριακά φάρμακα και με το Tabrin η αγωγή πρέπει να συνεχίζεται το λιγότερο για 3 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων και την επάνοδο της θερμοκρασίας του σώματος σε φυσιολογικά επίπεδα.

Σε σχέση με τη βαρύτητα της λοίμωξης, σε παρουσία επιπλεγμένων παραγόντων ή παθογόνων μικροβίων ενδιάμεσης ευαισθησίας ίσως είναι απαραίτητη η αύξηση της δόσης.

Στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί στις οξείες λοιμώξεις αγωγή 7-10 ημερών. Σε λοιμώξεις από *Salmonella* η διάρκεια της αγωγής είναι συνήθως 7-8 ημέρες, σε λοιμώξεις από *Shigella* είναι 3-5 ημέρες και σε εντερικές λοιμώξεις που προκαλούνται από *E. coli* 3 ημέρες.

Σε μη επιπλεγμένες λοιμώξεις των κατωτέρων ουροφόρων οδών αρκεί θεραπεία 3 ημερών. Σε περιπτώσεις λοίμωξης των οστών η θεραπεία θα πρέπει να διαρκεί 3-4 εβδομάδες και σε εξατομικευμένες περιπτώσεις ακόμη περισσότερο. Μέχρι να υπάρξει μεγαλύτερη κλινική εμπειρία θα πρέπει η αγωγή να μην ξεπερνάει το

διάστημα των 8 εβδομάδων.

• **Tabrin διάλυμα για έγχυση**

Αν δεν καθορίζεται διαφορετικά από τον ιατρό, συνιστάται το παρακάτω δοσολογικό σχήμα:

- Λοιμώξεις των κατωτέρων ουροφόρων οδών:
100 mg οφλοξασίνη 1 έως 2 φορές ημερησίως ή 200 mg οφλοξασίνη 1 φορά ημερησίως
- Λοιμώξεις των ανωτέρων ουροφόρων οδών και των γεννητικών οργάνων:
100 mg οφλοξασίνη 2 φορές την ημέρα έως 200 mg οφλοξασίνη 2 φορές ημερησίως
- Λοιμώξεις των κατωτέρων αναπνευστικών οδών:
200 mg οφλοξασίνη 2 φορές ημερησίως
- Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων:
200 mg οφλοξασίνη 2 φορές ημερησίως
- Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων:
200 mg οφλοξασίνη 2 φορές την ημέρα έως και 400 mg οφλοξασίνη 2 φορές ημερησίως
- Εντερολοιμώξεις:
200 mg οφλοξασίνη 2 φορές ημερησίως
- Σηψαιμία, μικροβιαίμία:
200 mg οφλοξασίνη 2 φορές ημερησίως

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις παρουσίας μικροοργανισμών με μεταβλητή ευαισθησία ή σε σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. αναπνευστικές λοιμώξεις) καθώς επίσης και σε ανεπαρκή ανταπόκριση του ασθενή στην αρχική θεραπεία είναι αναγκαίο να αυξηθεί η δόση. Στις περιπτώσεις αυτές η δόση μπορεί ν' αυξηθεί σε 400 mg οφλοξασίνη δύο φορές την ημέρα. Το ίδιο ισχύει και για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις.

Τρόπος χορήγησης του διαλύματος για έγχυση

Έως και 400 mg οφλοξασίνη μπορούν να χορηγηθούν ως μεμονωμένη δόση μια φορά την ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες από 400 mg πρέπει να μοιράζονται σε δύο ξεχωριστές δόσεις και να χορηγούνται σε ίδια περίπου διαστήματα.

Το ενέσιμο Tabrin χορηγείται μόνο με ΑΡΓΗ ενδοφλέβια έγχυση. Χορηγείται εφάπαξ ημερησίως ή δύο φορές την ημέρα. Ο χρόνος έγχυσης πρέπει να είναι τουλάχιστον 30 λεπτά ανά 200 mg οφλοξασίνης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν η οφλοξασίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που ενδεχομένως να προκαλέσουν μείωση της αρτηριακής πίεσης ή με αναισθητικά που περιέχουν βαρβιτουρικό.

Όταν βελτιωθεί η κατάσταση του ασθενή μπορεί να γίνει μετάταξη από το διάλυμα έγχυσης σε δισκία Tabrin στην αυτή δοσολογία.

Όσον αφορά στην ασυμβατότητα και στη συμβατότητα με άλλα διαλύματα προς έγχυση, βλ. κεφ. 6.2 “Ασυμβατότητες”.

Διάρκεια αγωγής διαλύματος για έγχυση

Η διάρκεια της αγωγής ρυθμίζεται ανάλογα με την ανταπόκριση του λοιμώδους παράγοντα και την εξέλιξη της κλινικής εικόνας. Όπως ισχύει με όλα τα αντιβακτηριακά φάρμακα και με το Tabgin, η αγωγή πρέπει να συνεχίζεται το λιγότερο για 3 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων και την επάνοδο της θερμοκρασίας του σώματος σε φυσιολογικά επίπεδα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί στις οξείες λοιμώξεις αγωγή 7-10 ημερών. Σε λοιμώξεις από *Salmonella* η διάρκεια της αγωγής είναι 7-8 ημέρες, σε λοιμώξεις από *Shigella* είναι 3-5 ημέρες και σε εντερικές λοιμώξεις που προκαλούνται από *E. coli* κατά μέσον όρο 3 ημέρες.

Σε μη επιπλεγμένες λοιμώξεις των κατωτέρων ουροφόρων οδών αρκεί θεραπεία 3 ημερών. Σε περιπτώσεις λοίμωξης των οστών η θεραπεία θα πρέπει να διαρκεί 3-4 εβδομάδες και σε εξατομικευμένες περιπτώσεις ακόμη περισσότερο. Μέχρι να υπάρξει μεγαλύτερη κλινική εμπειρία θα πρέπει η αγωγή να μην ξεπερνάει το διάστημα των 8 εβδομάδων.

Ειδικές ομάδες πληθυσμού

Δοσολογία σε ενήλικες με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία συνιστώνται οι ακόλουθες δοσολογίες χορηγούμενες από του στόματος ή ενδοφλεβίως:

ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ	ΜΟΝΑΔΑ ΔΟΣΗΣ mg*	ΑΡΙΘΜΟΣ/ 24ωρο	ΧΡΟΝΙΚΑ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ (ώρες)
50 – 20 ml/λεπτό	100-200	1	24
< 20 ml/λεπτό** ή σε αιμοδιύλιση ή σε περιτοναϊκή διύλιση	100 ή 200	1 1	24 48

* Σύμφωνα με την ένδειξη ή το διάστημα μεταξύ των δόσεων.

** Σε ασθενείς με βαριάς μορφής διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας καθώς και σε ασθενείς υπό διύλιση πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις οφλοξασίνης στον ορό.

Όταν δεν μπορεί να μετρηθεί η κάθαρση της κρεατινίνης, υπολογίζεται με βάση τα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και χρησιμοποιείται ο ακόλουθος τύπος (εξίσωση του Cockcroft).

Άνδρες:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό): $\text{βάρους σώματος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία σε έτη})$
 $72 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}$

ή

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό): $\text{βάρους σώματος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία σε έτη})$
 $0,814 \times \text{κρεατινίνη ορού (}\mu\text{mol/l)}$

Γυναίκες:

Πολλαπλασιάστε τον αριθμό που προκύπτει από την παραπάνω εξίσωση με 0,85.

Δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η απέκκριση της οφλοξασίνης είναι δυνατόν να μειωθεί σε ασθενείς με βαριάς μορφής διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. κίρρωση του ήπατος με ασκίτη). Η μέγιστη λοιπόν ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 400 mg οφλοξασίνης.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους ασθενείς

Η ηλικία από μόνη της δεν επέχει αιτία για προσαρμογή της δοσολογίας της οφλοξασίνης. Ωστόσο, σε ηλικιωμένους απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή της νεφρικής λειτουργίας και κατ' επέκταση προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση», κεφάλαιο «Παράταση του διαστήματος QT»).

4.3 Αντενδείξεις

Το Tabrin αντενδείκνυται σε υπερευαίσθησία στην οφλοξασίνη ή σε άλλα παράγωγα κινολόνης-καρβοξυλικού οξέος ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Το Tabrin αντενδείκνυται σε επιληπτικούς ασθενείς. Επίσης δεν χορηγείται σε παιδιά και εφήβους καθώς και σε θηλάζουσες ή έγκυες γυναίκες, καθότι η ασφαλής χρήση δεν έχει ακόμη επαρκώς τεκμηριωθεί.

Λόγω αλλοιώσεων των αρθρικών χόνδρων που παρατηρήθηκαν σε πειραματόζωα δεν αποκλείεται η πιθανότητα εμφάνισής τους και σε νεαρά άτομα στη φάση της ανάπτυξης. Επίσης σε ασθενείς με έλλειψη της G-6-PD.

Να μη χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό αλλοίωσης των τενόντων, ιστορικό τενοντίτιδας ή ρήξης των τενόντων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- ***Προειδοποιήσεις***

Ασθένεια που σχετίζεται με το Clostridium difficile

Διάρροια, ιδιαίτερα αν είναι σοβαρή, επιμένουσα ή και αιμορραγική, κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με οφλοξασίνη μπορεί να είναι σύμπτωμα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Αν υπάρχει υποψία ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας πρέπει να διακόπτεται αμέσως η οφλοξασίνη.

Στους ασθενείς πρέπει να χορηγείται χωρίς καθυστέρηση ειδική θεραπεία με αντιβιοτικά (π.χ. από του στόματος βανκομυκίνη, από του στόματος τεϊκοπλανίνη ή μετρονιδαζόλη). Σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις αντενδείκνυται τα προϊόντα που αναστέλλουν την περισταλτικότητα του εντέρου.

Ασθενείς με προδιάθεση για σπασμούς

Όπως και με άλλες κινολόνες, η οφλοξασίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερα μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση για σπασμούς, όπως ασθενείς με προϋπάρχουσες αλλοιώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (όπου περιλαμβάνονται ελαττωμένα ηλεκτρικά ερεθίσματα, που είναι δυνατόν να προκαλέσουν επιληπτικό παροξυσμό, π.χ. έπειτα από κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, φλεγμονές στην περιοχή του Κ.Ν.Σ. ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται φενμπουφενή και παρόμοια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή φάρμακα που μειώνουν τον ουδό των εγκεφαλικών σπασμών (όπως η θεοφυλλίνη) (βλ. κεφ. 4.5 “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων”).

Τενοντίτιδα

Όπως συμβαίνει και με τις άλλες φθοριοκινολόνες, έχουν αναφερθεί περιστατικά

τενοντίτιδας, που αφορούν συχνότερα τον Αχίλλειο τένοντα, η οποία μπορεί να προκαλέσει ρήξη του τένοντα.

Στην περίπτωση εμφάνισης τενοντίτιδας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής να ακινητοποιηθεί πλήρως και να ζητήσει τη συμβουλή του θεράποντα ιατρού του.

Παράγοντες που προδιαθέτουν για την εμφάνιση τενοντίτιδας είναι: ηλικία άνω των 60 ετών, έντονη σωματική άσκηση και μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοειδή, καθώς και η αρχική περίοδος ανάρρωσης ασθενών που ήταν για αρκετό διάστημα κλινήρεις. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για το ενδεχόμενο πόνου στον Αχίλλειο τένοντα (αστράγαλο - πτέρνα).

Ασθενείς με ιστορικό βαριάς μορφής ανεπιθύμητων αντιδράσεων (π.χ. τενοντίτιδα, βαριές νευρολογικές αντιδράσεις) σε άλλες κινολόνες μπορεί να εμφανίσουν αυξημένο κίνδυνο παρόμοιων αντιδράσεων στην οφλοξασίνη.

- **Προφυλάξεις**

- **Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια**

- Καθώς η οφλοξασίνη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Tabrin σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. κεφ. 4.2 “Δοσολογία και τρόπος χορήγησης”).

- **Πρόληψη φωτοευαισθησίας**

- Ασθενείς στους οποίους χορηγείται Tabrin δεν θα πρέπει να εκτίθενται σε έντονο ηλιακό φως και θα πρέπει να αποφεύγουν τις υπεριώδεις ακτίνες επειδή υπάρχει κίνδυνος φωτοευαισθησίας.

- **Δευτεροπαθής λοίμωξη**

- Όπως ισχύει και με άλλα αντιβιοτικά, η χρήση της οφλοξασίνης, ειδικότερα αν είναι παρατεταμένη, μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλασιασμό ανθεκτικών μικροοργανισμών. Γι’ αυτό θα πρέπει να ελέγχεται σε τακτά διαστήματα η κατάσταση του ασθενή. Αν εμφανισθεί δευτεροπαθής λοίμωξη, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης.

Αν εμφανιστούν δερματικές εκδηλώσεις, γαστρεντερικές ενοχλήσεις, ενοχλήσεις από το Κ.Ν.Σ., διαταραχές συμπεριφοράς, διαταραχές στην πήξη του αίματος και επιδείνωση της πάθησης, πρέπει να αναφερθούν χωρίς καθυστέρηση στον ιατρό. Αν η λήξη του φαρμάκου διακοπεί, εξαφανίζονται κατά κανόνα και τα συμπτώματα. Αντίθετα αν συνεχιστεί, πιθανόν να προκληθούν βαρύτερες βλάβες.

- **Παράταση του διαστήματος QT**

- Πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έπαιρναν φθοριοκινολόνες. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται φθοριοκινολόνες, περιλαμβανομένης της οφλοξασίνης, σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, όπως για παράδειγμα:

- Ηλικιωμένοι
 - Μη διορθωμένο ισοζύγιο ηλεκτρολυτών (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία)
 - Συγγενές σύνδρομο παράτασης του QT
 - Καρδιακό νόσημα (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία)
 - Συγχορήγηση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT (π.χ. αντιαρρυθμικά της τάξης IA και της τάξης III, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μακρολίδια).

(Βλ. παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης», κεφάλαιο «Ηλικιωμένου» και παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Υπογλυκαιμία

Όπως με όλες τις κινολόνες, έχει αναφερθεί υπογλυκαιμία, συνήθως σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με από του στόματος υπογλυκαιμικό παράγοντα (π.χ. γλιβενκλαμίδη) ή με ινσουλίνη. Σε αυτούς τους διαβητικούς ασθενείς συστήνεται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Περιφερική νευροπάθεια

Αισθητική ή αισθητικοκινητική περιφερική νευροπάθεια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φθοριοκινολόνες, περιλαμβανομένης της οφλοξασίνης, που μπορεί να εμφανιστεί σύντομα. Η οφλοξασίνη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα νευροπάθειας. Αυτό μπορεί να ελαττώσει τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης μιας μη αναστρέψιμης κατάστασης (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ασθενείς με έλλειψη G-6-PD

Ασθενείς με λανθάνουσα ή διαγνωσθείσα έλλειψη του ενζύμου G-6-PD μπορεί να είναι επιρρεπείς σε αιμολυτικές αντιδράσεις όταν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με κινολόνες.

Γι' αυτό, η οφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

• *Tabrin δισκία*

Τα δισκία Tabrin περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή με σύνδρομο δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

• *Tabrin διάλυμα για έγχυση*

Κατά τη συγχορήγηση Tabrin i.v. και σκευασμάτων με υποτασική δράση, είναι πιθανόν να προκληθεί ξαφνική πτώση της αρτηριακής πίεσης. Γι' αυτό σε τέτοιες περιπτώσεις όπως ακριβώς συμβαίνει κατά τη συγχορήγηση με αναισθητικά που περιέχουν βαρβιτουρικό, συνιστάται η παρακολούθηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας.

Δεν πρέπει να αναμιγνύεται στο ίδιο διάλυμα για έγχυση με ηπαρίνη, γιατί σχηματίζεται ίζημα.

⇒ Προφυλάξεις κατά τη χρήση

• *Tabrin δισκία*

Αντιόξινα, σουκραλφάτη, κατιόντα μετάλλων

Η απορρόφηση των δισκίων οφλοξασίνης μειώνεται όταν με το Tabrin συγχωρηγούνται αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο (συμπεριλαμβάνεται και η σουκραλφάτη) και υδροξείδιο του μαγνησίου, φωσφορικό αργίλιο, ψευδάργυρο ή σίδηρο.

Γι' αυτό θα πρέπει να γίνεται λήψη του Tabrin περίπου 2 ώρες πριν από τη χορήγηση

τέτοιων σκευασμάτων.

- **Tabrin διάλυμα για έγχυση και**

- **Tabrin δισκία**

Θεοφυλλίνη, φενμπουφένη ή παρόμοια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Σε μια κλινική μελέτη δεν βρέθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της οφλοξασίνης με θεοφυλλίνη. Εντούτοις, μπορεί να εμφανισθεί έντονη μείωση του ουδού των εγκεφαλικών σπασμών κατά τη συγχορήγηση κινολονών με θεοφυλλίνη ή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό των σπασμών.

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT

Η οφλοξασίνη, όπως συμβαίνει με τις άλλες φθοριοκινολόνες, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα, τα οποία είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT (π.χ. αντιαρρυθμικά της τάξης IA και της τάξης III, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μακρολίδια) (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση», κεφάλαιο «Παράταση του διαστήματος QT»).

⇒**Να λαμβάνονται υπόψη**

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Οι δοκιμασίες ως προς την πήξη θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ επειδή υπάρχει η πιθανότητα έντασης της δράσης των παραγώγων κουμαρίνης.

Γλιβενκλαμίδη

Η οφλοξασίνη, όταν συγχορηγηθεί με γλιβενκλαμίδη, είναι δυνατόν να προκαλέσει μικρή αύξηση των επιπέδων αυτής της ουσίας στον ορό. Γι' αυτό ασθενείς στους οποίους χορηγείται οφλοξασίνη μαζί με γλιβενκλαμίδη, θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο προσεκτικά. Γενικά ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα να παρακολουθούνται στενά για τυχόν εμφάνιση υπογλυκαιμίας.

Προβενεσίδη, σιμετιδίνη, φουροσεμίδη ή μεθοτρεξάτη

Ιδιαίτερα σε περίπτωση χορήγησης υψηλών δόσεων, αμοιβαία μείωση της αποβολής και αύξηση των επιπέδων ορού θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν οι κινολόνες συγχορηγούνται με άλλα φάρμακα που επίσης μειώνουν τη νεφρική σωληναριακή αποβολή (τέτοια όπως προβενεκίνη, σιμετιδίνη, φουροσεμίδη ή μεθοτρεξάτη).

Επίδραση στις εργαστηριακές και διαγνωστικές εξετάσεις

Η οφλοξασίνη δυνατόν να αναστείλει την ανάπτυξη του *Mycobacterium tuberculosis* και γι' αυτό να προκύψουν μικροβιολογικά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα ως προς τη διάγνωση της φυματίωσης (βλ. κεφ. 5.1 "Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες").

Κατά την αγωγή με Tabrin ο προσδιορισμός των οπιούχων ή της πορφυρίνης στα ούρα μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Μπορεί να είναι αναγκαία η επιβεβαίωση των θετικών αποτελεσμάτων των οπιούχων ή της πορφυρίνης με περισσότερο ειδικές μεθόδους.

4.6 **Κύηση και γαλουχία**

Κύηση:

Το Tabrin δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση (βλ. επίσης κεφ. 4.3 “Αντενδείξεις”).

Γαλουχία:

Επειδή η οφλοξασίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των γυναικών πρέπει να διακοπεί είτε η γαλουχία είτε η θεραπεία της μητέρας επειδή υπάρχει κίνδυνος για το παιδί (βλ. κεφ. 4.3 “Αντενδείξεις”).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κάποιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ζάλη/ίλιγγος, νωθρότητα, διαταραχές της όρασης) δυνατόν να επηρεάσουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης του ασθενή και γι’ αυτό να δημιουργήσουν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου οι ικανότητες αυτές είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμός μηχανημάτων).

Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων αυξάνεται με την ταυτόχρονη λήψη οινοπνεύματος.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πληροφορίες που ακολουθούν βασίζονται σε στοιχεία από κλινικές μελέτες και από εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σύμφωνα με τη σειρά συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη κλίμακα:

Πολύ συχνές $\geq 10\%$, συχνές $\geq 1\%$ και $< 10\%$, όχι συχνές $\geq 0,1$ και $< 1\%$, σπάνιες $\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$, πολύ σπάνιες $< 0,01\%$.

- **Καρδιακές διαταραχές**

Σπάνια: Ταχυκαρδία

- **Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές**

Μεμονωμένες περιπτώσεις: Κρίσεις πορφυρινουρίας σε ασθενείς με πορφυρινουρία

- **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Πολύ σπάνια: Αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία, θρομβοπενία
Μεμονωμένες περιπτώσεις: Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία, καταστολή του μυελού των οστών

- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Όχι συχνά: Ζάλη, ανησυχία

Σπάνια: Υπνηλία, παραισθησία, δυσγευσία, διαταραχές της όσφρησης

Πολύ σπάνια: Αισθητική περιφερική νευροπάθεια, αισθητικοκινητική περιφερική νευροπάθεια, σπασμοί, εξωπυραμιδικά συμπτώματα ή άλλες διαταραχές του μυϊκού συντονισμού

- **Οφθαλμικές διαταραχές**

Όχι συχνά: Ερεθισμός του οφθαλμού
Σπάνια: Οπτική διαταραχή

- **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**

Όχι συχνά: Τίγγος
Πολύ σπάνια: Διαταραχές της ακοής όπως εμβοές των ωτών και απώλεια ακοής

- **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου**

Όχι συχνά: Βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα
Σπάνια: Δύσπνοια, βρογχόσπασμος
Μεμονωμένες περιπτώσεις: Αλλεργική πνευμονίτιδα, σοβαρή δύσπνοια

- **Διαταραχές του γαστρεντερικού**

Όχι συχνά: Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος
Σπάνια: Εντεροκολίτιδα, η οποία σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αιμορραγική
Πολύ σπάνια: Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα

- **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Σπάνια: Αύξηση της κρεατινίνης ορού
Πολύ σπάνια: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Μεμονωμένες περιπτώσεις: Οξεία διάμεση νεφρίτιδα

- **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Όχι συχνά: Κνησμός, εξάνθημα
Σπάνια: Κνίδωση, έξαψη, υπεριδρωσία, φλυκταινώδες εξάνθημα
Πολύ σπάνια: Πολύμορφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αντίδραση φωτοευαισθησίας, φαρμακευτικό εξάνθημα, αγγειακή πορφύρα, αγγειίτιδα που σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση του δέρματος
Μεμονωμένες περιπτώσεις: Σύνδρομο Stevens-Johnson

- **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Σπάνια: Τενοντίτιδα
Πολύ σπάνια: Αρθραλγία, μυαλγία, ρήξη τένοντος (π.χ. Αχίλλειος τένοντας). Όπως ισχύει με τις άλλες φθοριοκινολόνες, αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να παρουσιαστεί μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη της αγωγής και ενδέχεται να είναι αμφοτερόπλευρη.
Μεμονωμένες περιπτώσεις: Ραβδομύλυση ή/και μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία που μπορεί να είναι ιδιαίτερης σημασίας σε ασθενείς με μυασθένεια gravis

- **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Σπάνια: Ανορεξία
Μεμονωμένες περιπτώσεις: Υπογλυκαιμία σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικούς παράγοντες

- **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

Όχι συχνά: Μυκητίαση, αντίσταση των παθογόνων

- **Αγγειακές διαταραχές**

Συχνά: (Αφορά μόνο στο ενέσιμο διάλυμα): Φλεβίτιδα

Σπάνια: Υπόταση

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης της οφλοξασίνης μπορεί να παρουσιαστεί ταχυκαρδία και υπόταση. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μια τέτοια μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι σοβαρή. Όταν η μείωση της αρτηριακής πίεσης γίνει εμφανής, πρέπει να διακοπεί αμέσως η έγχυση.

- **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Συχνά: (Αφορά μόνο στο διάλυμα για έγχυση): Αντίδραση στη θέση της έγχυσης (άλγος, ερυθρότητα)

- **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Σπάνια: Αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτικού τύπου αντίδραση, αγγειοοίδημα

Πολύ σπάνια: Αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλακτικού τύπου καταπληξία

- **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Σπάνια: Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ALAT, ASAT, LDH, γ-GT ή/και της αλκαλικής φωσφατάσης) ή/και αύξηση της χολερυθρίνης αίματος

Πολύ σπάνια: Χολοστατικός ίκτερος

Μεμονωμένες περιπτώσεις: Ηπατίτιδα που μπορεί να είναι σοβαρή

- **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Όχι συχνά: Διέγερση, διαταραχές ύπνου, αϋπνία

Σπάνια: Ψυχωσικές διαταραχές (π.χ. με ψευδαισθήσεις), άγχος, συγχυτική κατάσταση, εφιάλτης, κατάθλιψη

Μεμονωμένες περιπτώσεις: Ψυχωσικές διαταραχές και κατάθλιψη με αυτοκαταστροφική συμπεριφορά, περιλαμβανομένου του ιδεασμού αυτοκτονίας ή της απόπειρας αυτοκτονίας.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα πλέον σημαντικά σημεία, που αναμένεται ότι θα εκδηλωθούν μετά από οξεία υπερδοσολογία είναι τα συμπτώματα από το Κ.Ν.Σ. όπως σύγχυση, ζάλη, διαταραχή της συνείδησης και σπασμοί, καθώς επίσης και γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία και έλκη των βλεννογόνων.

Μπορεί να γίνει απαραίτητη η παρακολούθηση και η διατήρηση των ζωτικών λειτουργιών και των λειτουργιών των οργάνων σε μονάδα εντατικής νοσηλείας.

Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας μετά από του στόματος χορήγηση συνιστάται να ληφθούν μέτρα προκειμένου να αποβληθεί η οφλοξασίνη η οποία δεν έχει ακόμη απορροφηθεί (π.χ. πλύση στομάχου (αφορά μόνο στη λήψη δισκίων), χορήγηση προσροφητικών ουσιών καιθειϊκού νατρίου, αν είναι δυνατόν μέσα στα 30 πρώτα λεπτά). Τα αντιόξινα συνιστώνται για προφύλαξη του γαστρικού

βλεννογόνου.

Η αποβολή της οφλοξασίνης μπορεί να αυξηθεί με προκλητή διούρηση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01MA01

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κινολονικά αντιμικροβιακά.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Τρόπος δράσης

Η οφλοξασίνη είναι ένα βακτηριοκτόνο αντιμικροβιακό της ομάδας των κινολονών.

Ο πρωταρχικός τρόπος δράσης των κινολονών είναι η ειδική αναστολή της γυράσης του βακτηριακού DNA. Το ένζυμο αυτό απαιτείται για την αναδίπλωση του DNA, τη μεταγραφή, τη συντήρηση και τον ανασυνδυασμό.

Η αναστολή της οδηγεί σε διόγκωση και αποσταθεροποίηση του βακτηριακού DNA και έτσι στον κυτταρικό θάνατο.

Φαίνεται ότι συγκεκριμένες κινολόνες μεταξύ των οποίων και η οφλοξασίνη έχουν μια δεύτερη δράση, μη εξαρτώμενη από το RNA, στα βακτηριακά κύτταρα, η οποία επαυξάνει τη βακτηριοκτόνο αποτελεσματικότητα. Αυτή η φύση της δεύτερης δράσης δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί.

Αντιβακτηριακό φάσμα

Οι ακόλουθοι μικροοργανισμοί μπορεί να θεωρηθούν ως ευαίσθητοι στην οφλοξασίνη:

Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Proteus (ινδόλη-αρνητικός και ινδόλη-θετικός), *Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Aeromonas, Plesiomonas, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Haemophilus influenzae, Chlamydiae, Legionella.*

Οι ακόλουθοι μικροοργανισμοί είναι μέτριας ή μεταβλητής ευαισθησίας:

Enterococci, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum.

Οι ακόλουθοι μικροοργανισμοί είναι συνήθως ανθεκτικοί στην οφλοξασίνη:

Ureaplasma urealyticum, Nocardia asteroides, αναερόβια (π.χ. Bacteroides spp., Peptococcus, Peptostreptococcus, Eubacterium spp., Fusobacterium spp., Clostridium difficile, στελέχη Enterococcus).

Η οφλοξασίνη δεν είναι δραστική κατά του *Treponema pallidum*.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Μετά την από του στόματος χορήγηση σε νήστες η απορρόφηση της οφλοξασίνης

είναι ταχεία και σχεδόν πλήρης.

Κατανομή:

Η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό μετά την εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενη δόση 200 mg ανέρχεται σε 2,6 mg/ml και επιτυγχάνεται μέσα σε μια ώρα.

Η ημιπερίοδος ζωής είναι 5,7 - 7,0 ώρες και είναι ανεξάρτητη της δόσης. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 120 λίτρα.

Μετά από πολλαπλές δόσεις η συγκέντρωση στον ορό δεν είναι σημαντικά αυξημένη (ρυθμός συσσώρευσης μετά από ημερήσια δοσολογία 2 φορές: 1:5).

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ανέρχεται περίπου στο 25%.

Μεταβολισμός και απέκκριση:

Ο βιομετασχηματισμός της οφλοξασίνης είναι λιγότερο από 5%. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες που ανευρίσκονται στα ούρα είναι η N-δισμεθυλ-οφλοξασίνη και η οφλοξασίνη N-οξείδιο.

Η απέκκριση είναι κυρίως νεφρική. 80-90% της χορηγηθείσας δόσης βρίσκεται αναλλοίωτη στα ούρα. Στη χολή η οφλοξασίνη ανευρίσκεται σε γλυκουρονική μορφή.

Οι φαρμακοκινητικές της οφλοξασίνης μετά από ενδοφλέβια έγχυση είναι σχεδόν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται μετά την από του στόματος χορήγηση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Μετά την από του στόματος χορηγηθείσα εφάπαξ δόση των 200 mg οφλοξασίνης, ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι παρατεταμένος ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό παραμένουν αμετάβλητες.

Άτομα με νεφρική ανεπάρκεια:

Σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι παρατεταμένος και τόσο η ολική όσο και η νεφρική κάθαρση μειώνονται σε συνάρτηση με την κάθαρση κρεατινίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Οι τιμές LD50 μετά την από του στόματος χορήγηση οφλοξασίνης ήταν περισσότερο από 5000 mg/kg σωματικού βάρους στους ποντικούς, 3590 mg/kg βάρους σώματος στους αρουραίους και από 500 έως 1000 mg/kg σωματικού βάρους στους πιθήκους. Οι τιμές LD50 μετά την ενδοφλέβια χορήγηση οφλοξασίνης ήταν περίπου 210 mg/kg βάρους σώματος σε ποντικούς και περίπου 270 mg/kg βάρους σωματικού βάρους σε αρουραίους.

Υποξεία και χρόνια τοξικότητα

Σε μελέτες υποξείας τοξικότητας όπου χορηγήθηκε η οφλοξασίνη από του στόματος, ημερήσιες δόσεις 60 mg/kg σε πιθήκους έγιναν ανεκτές χωρίς να εμφανισθούν σημεία συστηματικής τοξικότητας. Με ημερήσια δόση 180 mg/kg σωματικού βάρους, 2 από τα 6 ζώα παρουσίασαν διάρροια και στη συνέχεια πέθαναν.

Χορήγηση 200 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως σε σκύλους είχαν σαν αποτέλεσμα αλλοιώσεις στον εντερικό σωλήνα και ηπατική καθώς και νεφρική βλάβη. Σε σκύλους παρατηρήθηκαν σε εξάρτηση με την ηλικία και τη δόση

εκφυλιστικές αλλοιώσεις στον αρθρικό χόνδρο. Αγωγή για 14 ημέρες ενηλίκων σκύλων με 40 mg και 80 mg οφλοξασίνης ανά kg σωματικού βάρους ημερησίως δεν προκάλεσαν αλλοιώσεις στους χόνδρους. Εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρώσεων παρουσιάστηκαν σε σκύλους, ηλικίας 7 μηνών, στους οποίους χορηγήθηκαν ημερήσιες δόσεις 50 και 200 mg/kg σωματικού βάρους, ενώ σε σκύλους, ηλικίας 3-4 μηνών εμφανίστηκαν βλάβες των χόνδρων μετά από χορήγηση 20 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα. Σε νέους σκύλους δεν εντοπίστηκαν αλλοιώσεις, όταν χορηγήθηκαν ημερήσιες δόσεις 12,5 mg/kg σωματικού βάρους.

Διεξήχθησαν πειραματικές μελέτες σε αρουραίους και σκύλους προκειμένου να προσδιορισθεί η υποξεία τοξικότητα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση οφλοξασίνης.

Οι αρουραίοι εμφάνισαν σπασμούς μετά από χορήγηση 200 mg οφλοξασίνης ανά kg σωματικού βάρους ημερησίως αλλά όχι μετά από 20 και 63 mg/kg σωματικού βάρους. Τα νεαρά ζώα ανέπτυξαν δοσοεξαρτώμενες μορφολογικές αλλοιώσεις στους όρχεις. Παρ' όλα αυτά σε ενήλικες αρουραίους ήταν χωρίς σημασία η αλλοίωση της μορφολογίας των όρχεων.

Οι σκύλοι ανέχτηκαν ημερήσια ενδοφλέβια δόση 4 mg/kg σωματικού βάρους χωρίς κλινικά συμπτώματα. Μετά από χορήγηση 10 και 25 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως παρουσιάστηκε δοσοεξαρτώμενη ερυθρίαση των ορατών βλεννογόνων αμέσως μετά την ένεση καθώς και οίδημα του δέρματος στην περιοχή της κεφαλής που αποδεικνύει απελευθέρωση ισταμίνης. Αυτό είναι τυπικό φαινόμενο στους σκύλους. Δεν εντοπίστηκαν κάποιες παθολογικές αλλοιώσεις σε όργανα και ειδικότερα δεν υπήρξαν αλλοιώσεις των οστών ή των όρχεων.

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας με από του στόματος χορήγηση οφλοξασίνης σε αρουραίους δόση 270 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως παρατηρήθηκαν αύξηση στη SGOT και στην αλκαλική φωσφατάση στον ορό και μορφολογικές αλλοιώσεις στους χόνδρους. Αλλοιώσεις παρόμοιες με οστεοχόνδρωση εντοπίστηκαν με ημερήσιες δόσεις λιγότερο από 90 mg/kg σωματικού βάρους. Δεν παρατηρήθηκε ιστολογικά εμφανής βλάβη των οργάνων σε αρουραίους όπου χορηγήθηκαν δόσεις 10 και 30 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα.

Οι πίθηκοι ανέχτηκαν ημερήσιες, από του στόματος χορηγούμενες δόσεις οφλοξασίνης 90 mg/kg σωματικού βάρους για 90 ημέρες και 40 mg/kg βάρους σώματος για 1 χρόνο. Παρ' όλα αυτά αναφέρθηκαν μεμονωμένες περιπτώσεις διάρροιας.

Σε ειδικές μελέτες η οφλοξασίνη δεν εμφάνισε ωτοτοξικότητα ή νεφροτοξικότητα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις γένεσης καταρράκτη ή συνκαταρράκτη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Η οφλοξασίνη δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα ή στην περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη και δεν είναι τερατογόνος.

Μετάλλαξη

Διάφορες μελέτες *in vitro* και *in vivo* για την πρόκληση γενετικής και χρωμοσωματικής μετάλλαξης ήταν αρνητικές.

Δυναμικό νεοπλασιών

Δεν διεξήχθησαν μακροχρόνιες μελέτες σε πειραματόζωα ως προς την καρκινογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

• *Tabrin δισκία*

- Άμυλο αραβοσίτου
- Λακτόζη μονοϋδρική
- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- Καρμελλόζη
- Μαγνήσιο στεατικό (*φυτικής προέλευσης*)
- Επικάλυψη*
- Υπρομελλόζη
- Τιτανίου διοξειδίο E171
- Τάλκη
- Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

• *Tabrin διάλυμα για έγχυση*

- Νάτριο χλωριούχο
- Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

• *Tabrin διάλυμα για έγχυση*

Η ηπαρίνη δεν πρέπει να χορηγείται στο ίδιο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση επειδή υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ιζήματος.

Το Tabrin i.v. μπορεί ν' αναμιχθεί με τα ακόλουθα διαλύματα έγχυσης: ισοτονικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, διάλυμα Ringer και διάλυμα γλυκόζης 5%.

• *Tabrin δισκία*

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

• *Tabrin δισκία*

5 χρόνια

• *Tabrin διάλυμα για έγχυση*

3 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα

Μετά το άνοιγμα της φιάλης, το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

• *Tabrin δισκία*

Διατηρείται σε θερμοκρασία < 25 °C.

- **Tabrin διάλυμα για έγχυση**

Διατηρείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (< 25 °C).
Να προφυλάσσεται από το φως!

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- **Tabrin δισκία**

Το Tabrin φέρεται σε κυψέλες.
Κάθε κυψέλη περιέχει 8 δισκία.
Κάθε κουτί περιέχει 2 κυψέλες από 8 δισκία η καθεμιά, ήτοι BT x 16 (BLIST 2 x 8).

ή/και

Κάθε κυψέλη περιέχει 10 δισκία.
Κάθε κουτί περιέχει 1 κυψέλη, ήτοι BT x 10 (BLIST 1 x 10).

Επιπλέον, το προϊόν φέρεται και σε 5 κυψέλες (blister) των 10 δισκίων η καθεμιά, ήτοι BT x 50 (BLIST 5 x 10) ως νοσοκομειακή συσκευασία.

- **Tabrin διάλυμα για έγχυση**

1 φιάλη έγχυσης με 100 ml (200 mg οφλοξασίνη)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

- **Tabrin διάλυμα για έγχυση**

Το Tabrin i.v. διάλυμα έγχυσης μπορεί να αναμιχθεί μόνον με άλλα διαλύματα, των οποίων η συμβατότητα έχει αποδειχθεί.

Το Tabrin i.v. πρέπει να χορηγείται μόνο ως πρόσφατο διάλυμα, αμέσως όταν ανοιχθεί η φιάλη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348

Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Tabrin δισκία**

8562/06.02.2007

- **Tabrin διάλυμα για έγχυση**

8562/06.02.2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας:

- *Tabrin δισκία*

18.12.1986

- *Tabrin διάλυμα για έγχυση*

31.07.1990

Ημερομηνία ανανέωσης άδειας:

- *Tabrin δισκία*
- *Tabrin διάλυμα για έγχυση*

06.02.2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

22.10.2009