

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prixina 600 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

600 mg προυλιφλοξασίνη

Έκδοχα: 76 mg λακτόζη /επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο

Για τα έκδοχα, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΉ ΜΟΡΦΉ

Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο.

Κίτρινα, επιμήκη δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Prixina ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων, που προκαλούνται από ευαίσθητα στελέχη, στις παρακάτω καταστάσεις:

- Οξείες μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού (απλή κυστίτιδα).
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού.
- Οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας.
- Οξεία βακτηριακή ρινική ιγμορίτιδα

Η οξεία βακτηριακή ιγμορίτιδα πρέπει να διαγιγνώσκεται επαρκώς σύμφωνα με τις εθνικές & τοπικές οδηγίες στη θεραπεία των λοιμώξεων του αναπνευστικού. Για τη θεραπεία βακτηριακής ρινικής ιγμορίτιδας, το Prixina πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με διάρκεια συμπτωμάτων μικρότερη από 4 βδομάδες, και όταν θεωρείται ακατάλληλο να χρησιμοποιηθούν αντιβακτηριδιακοί παράγοντες που συνιστώνται συχνά για την αρχική θεραπεία αυτής της λοίμωξης ή όταν η αντιμετώπιση της λοίμωξης έχει αποτύχει.

Κατά την θεραπεία ασθενών με λοιμώδη νοσήματα, πρέπει να ληφθεί υπόψη το ιστορικό τοπικής ευαισθησίας σε αντιβιοτικά.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ενδεικτικό δοσολογικό σχήμα μόνο για ενήλικες είναι το εξής:

- Ασθενείς με οξείες μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού (απλή κυστίτιδα). επαρκεί μόνο ένα δισκίο των 600 mg.
- Ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού: ένα δισκίο των 600 mg μία φορά την ημέρα, για μέγιστη διάρκεια θεραπείας 10 ημερών.
- Ασθενείς με οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας. ένα δισκίο των 600 mg μία φορά την ημέρα, για μέγιστη διάρκεια θεραπείας 10 ημερών.
- Ασθενείς με οξεία βακτηριακή ρινική ιγμορίτιδα : ένα δισκίο των 600 mg μία φορά την ημέρα μέχρι 10 ημέρες μέγιστης θεραπείας.

Η διάρκεια της θεραπείας για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και οξεία έξαρση της χρόνιας βρογχίτιδας, εξαρτάται από την βαρύτητα της νόσου και την κλινική έκβαση του ασθενούς και πρέπει να συνεχίζεται ούτως ή άλλως επί τουλάχιστον

48-72 ώρες μετά την υποχώρηση / ίαση των συμπτωμάτων.

Τα δισκία Plixina πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και πρέπει να λαμβάνονται έχοντας υπόψη την λήψη τροφής (βλέπε Παράγραφο 4.5). Καθώς δεν υπάρχουν εξειδικευμένες μελέτες, δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί η δοσολογία σε ασθενείς με βεβαρημένη νεφρική λειτουργία (ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη < 60 ml/min) και σε ασθενείς με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Για το λόγο αυτό, για τους ασθενείς αυτούς, η πιο αξιόπιστη μέθοδος ρύθμισης της δόσης είναι η παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα.

#### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην προυλιφλοξασίνη, σε άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες του τύπου της κινολόνης ή οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Παιδιά προ της εφηβείας, ή οι έφηβοι ηλικίας κάτω των 18 ετών, στους οποίους δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξη του σκελετού.
- Ασθενείς με ιστορικό τενοντοπαθειών, που σχετίζονται με τη χορήγηση κινολονών.
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όσο για τις άλλες κινολόνες, το Plixina πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές του ΚΝΣ, που μπορεί να προδιαθέτουν για σπασμούς ή να μειώνουν την ουδών των σπασμών.

Σε προκλινικές μελέτες δεν έχει αποδειχθεί η δράση της προυλιφλοξασίνης στο διάστημα QT. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ένα τέτοιο ενδεχόμενο, καθώς η δράση αυτή έχει παρατηρηθεί με φάρμακα της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Σε ασθενείς με υποκαλιαιμία και υποασβεσταιμία ή σε ασθενείς, που υποφέρουν από διαταραχές του ρυθμού, η χρήση κινολονών πρέπει να αξιολογηθεί πολύ προσεκτικά, με διεξαγωγή παρακολούθησης του διαστήματος QTc.

Μετά τη χορήγηση άλλων φαρμάκων της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας, τενοντίτιδα μπορεί σπανίως να συμβεί. Κυρίως αφορά βλάβες στον Αχίλλειο τένοντα που μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη του. Ο κίνδυνος ρήξης τένοντα και τενοντίτιδας αυξάνει σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διακόπτουν τη θεραπεία σε περίπτωση σημαδιών φλεγμονής του τένοντα, μυαλγίας, πόνου ή φλεγμονής στις αρθρώσεις και να ξεκουράζουν το πάσχον άκρο ή τα πάσχοντα άκρα, μέχρι να αποκλεισθεί η διάγνωση της τενοντίτιδας.

Η θεραπεία με αντιβιοτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των κινολονών, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό να εξετασθεί το ενδεχόμενο εκδήλωσης διάρροιας μετά από την χορήγηση αντιβιοτικών παραγόντων.

Όπως και με άλλες κινολόνες, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με προυλιφλοξασίνη, η έκθεση στον ήλιο ή την υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις φωτοτοξικότητας.

Η υπερβολική έκθεση στον ήλιο ή στην υπεριώδη ακτινοβολία πρέπει να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το Plixina. Σε περίπτωση αντιδράσεων φωτοτοξικότητας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Οι ασθενείς με λανθάνουσες ή γνωστές ανεπάρκειες για τη δράση της γλυκόζης – 6-φωσφορικής διϋδρογενάσης, έχουν προδιάθεση σε αιμολυτικές αντιδράσεις όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιβιοτικούς παράγοντες της κατηγορίας των κινολονών και για το λόγο αυτό το Plixina πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Όπως αναφέρεται για τις άλλες κινολόνες, σπάνια μπορεί να παρατηρηθούν συμβάντα ραβδομύλωσης, που χαρακτηρίζεται από μυαλγία, αδυναμία, αυξημένες τιμές CPK και μυογλοβίνης πλάσματος και ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και πρέπει να

ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα, λαμβάνοντας υπόψη το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Η χρήση των κινολονών μερικές φορές συσχετίζεται με την έναρξη κρυσταλλουρίας. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα, που ανήκουν στη θεραπευτική αυτή κατηγορία, πρέπει να διατηρείται επαρκές ισοζύγιο υγρών προκειμένου να αποφεύγεται η υπερβολική συγκέντρωση ούρων.

Δεν έχει αξιολογηθεί ή ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα του Prixina σε ασθενείς με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία.

Όταν συνταγογραφείται μια θεραπεία με αντιβιοτικά, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τοπικές και/ή οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την κατάλληλη χρήση αντιβιοτικών. Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη, και για το λόγο αυτό οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, την ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή την δυσαπορρόφηση γλυκόζης - γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν το φάρμακο αυτό.

Το προϊόν φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η συγχορήγηση θεραπείας με σιμετιδίνη, αντιόξινα, που περιέχουν Al και Mg ή σκευάσματα που περιέχουν σίδηρο και ασβέστιο μειώνει την απορρόφηση του Prixina. Για το λόγο αυτό, το Prixina πρέπει να χορηγείται 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά την χορήγηση των ενώσεων αυτών.

Η ταυτόχρονη λήψη προυλιφλοξασίνης και γάλακτος, έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του εμβαδού της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου (AUC) και την μείωση της ανάκτησης της προυλιφλοξασίνης στα ούρα, ενώ η λήψη τροφής καθυστερεί την επίτευξη των μέγιστων επιπέδων και μειώνει τα μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου. Η έκκριση της προυλιφλοξασίνης στα ούρα μειώνεται όταν χορηγείται ταυτόχρονα με προβενεκίδη. Η ταυτόχρονη χορήγηση φενβουφένης με κάποιες κινολόνες μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο σπασμών. Επομένως, η χορήγηση του Prixina και της φενβουφένης, πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Οι κινολόνες μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία σε διαβητικούς ασθενείς, που λαμβάνουν φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση του Prixina και της θεοφυλλίνης μπορεί να προκαλέσει ελαφρά μείωση της κάθαρσης της θεοφυλλίνης, η οποία δεν πρέπει να έχει καμία κλινική επίπτωση. Ωστόσο, όπως και για τις άλλες κινολόνες, σε ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές ή με παράγοντες κινδύνου για τις διαταραχές αυτές πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο πλάσμα.

Οι κινολόνες μπορούν να ενισχύσουν τις δράσεις των από του στόματος αντιπηκτικών όπως η βαρφαρίνη και τα παράγωγά της. Όταν τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα με το Prixina συνιστάται η στενή παρακολούθηση της δοκιμασίας προθρομβίνης ή η διεξαγωγή άλλων κατάλληλων εξετάσεων για την ηθικότητα.

Προκλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η νικαρδιπίνη μπορεί να ενισχύσει την φωτοτοξικότητα της προυλιφλοξασίνης.

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Prixina μετά την συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, που χρησιμοποιούνται συχνά από ασθενείς με τις παθολογίες, που αναφέρθηκαν στην παράγραφο 4.1.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση εγκύου γυναίκας στην προυλιφλοξασίνη.

Από μελέτες σε πειραματόζωα δεν προέκυψε τερατογένεση και παρατηρήθηκαν άλλες ενέργειες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή μόνο όταν υπήρχε τοξικότητα για την

μητέρα (βλέπε τμήμα 5.3). Ωστόσο, σε επίμυες, η προυλιφλοξασίνη παρατηρήθηκε ότι διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε υψηλές ποσότητες. Όπως και με άλλες κινολόνες, η προυλιφλοξασίνη αποδείχθηκε ότι προκαλεί αρθροπάθεια σε νεαρά πειραματόζωα, και για το λόγο αυτό η χρήση της κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας αντενδείκνυται.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Οι κινολόνες μπορεί να προκαλούν ζάλη και αίσθημα κενού στην κεφαλή, για το λόγο αυτό πριν ο ασθενής οδηγήσει ή χρησιμοποιήσει μηχανήματα ή ξεκινήσει δραστηριότητες που απαιτούν προσοχή και συντονισμό, πρέπει να γνωρίζει το πώς αντιδρά στο φάρμακο.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται στο παρόν, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές, οι οποίες διεξήχθησαν με το Plixina. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες ή μέτριας έντασης.

Για την κατηγοριοποίησή τους έχουν χρησιμοποιηθεί τα παρακάτω ποσοστά: πολύ συχνές ( $\geq 10\%$ ), συχνές (από 1% έως 10%), όχι συχνές (από 0.1% έως 1%), σπάνιες (από 0.01% έως 0.1%) και πολύ σπάνιες ( $<0.01\%$ ), όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα.)

**Μεταβολικές Διαταραχές και Διαταραχές της Θρέψης** – *Όχι συχνή*: ανορεξία, Σπάνια: Χαμένη όρεξη

**Ψυχιατρικές διαταραχές** – *Σπάνιες*: διαταραχή του ύπνου, υπνηλία, σύγχυση.

**Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος** – *Όχι συχνές*: κεφαλαλγία, ζάλη. *Σπάνιες*: ψυχοκινητική διέγερση, αλλοίωση της γεύσης

**Οφθαλμολογικές διαταραχές** – *Σπάνιες*: υπεραιμία των οφθαλμών.

**Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου** – *Σπάνια*: επιβάρυνση της ακοής:

**Αγγειακές διαταραχές**– *Σπάνιες*: εξάνψεις.

**Γαστρεντερικές διαταραχές** – *Συχνές*: επιγαστραλγία, *Όχι Συχνές*: κοιλιακός πόνος, διάρροια, ναυτία, γαστρίτιδα και εμετός. *Σπάνιες*: κόπρανα μη φυσιολογικά γαστρεντερικές διαταραχές, ερυγμή, έλκος στόματος, συγγειλίτις, δυσπεψία, μετεωρισμός, απεινία, δυσφορία στην στοματική κοιλότητα, μονιλίαση του στόματος, γλωσσίτιδα, γαστρική διαστολή.

**Δερματολογικές διαταραχές και διαταραχές του υποδόριου ιστού** – *Όχι συχνές*:

κνησμός, δερματικό εξάνθημα, εξάνθημα *Σπάνιες*: οίδημα του προσώπου, ερύθημα του προσώπου, και κνίδωση.

**Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού** – *Σπάνιες*: γενικευμένη αρθραλγία, άλγος αστραγάλου, μυϊκή διαταραχή, μυϊκές δεσμιδώσεις.

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο της χορήγησης** – *Σπάνια*: πυρετός.

**Εξετάσεις** – *Σπάνιες*: αύξηση της αλβουμίνης, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, αύξηση της ALT, αύξηση της AST, αύξηση του ασβεστίου του αίματος, **υψηλά** μονοκύτταρα αίματος, αυξημένα λεμφοκύτταρα αύξηση της WBC, αύξηση της γ GT, αύξηση της χολερυθρίνης.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί (όχι γνωστές επιπτώσεις): αναφυλακτική / αναφυλακτοειδής αντίδραση, σύνδρομο Steven Johnson, υπογλυκαιμία, υποαισθησία, δερματίτιδα εξαιτίας φαρμάκων, ραβδομύλυση, φωτοτοξικότητα .

Η θεραπεία με το Plixina μπορεί να συσχετίζεται με ασυμπτωματική κρυσταλλουρία χωρίς μεταβολή στα επίπεδα της κρεατινίνης, με αλλαγές στις παραμέτρους ηπατικής λειτουργίας και με ηωσινοφιλία. Στα περιστατικά που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση, οι αλλαγές αυτές ήταν ασυμπτωματικές και παροδικές.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Plixina, δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο να αναπτυχθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις ή αλλαγές στις εργαστηριακές παραμέτρους

που δεν αναφέρονται παραπάνω, αλλά αναφέρονται με τις κινολόνες.

Δεδομένα μετά την κυκλοφορία της προυλιφλοξασίνης έδειξαν σποραδικές αναφορές για δυσλειτουργία του τένοντα (Δες 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Σε μύες, επίμυες και κύνες (αρσενικούς και θηλυκούς), η από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων μέχρι 5000 mg/kg δεν είχε καμία θανατηφόρο επίπτωση.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Το Prixina δοκιμάστηκε σε υγιείς εθελοντές σε δόση μέχρι 1200 mg/ημέρα επί 12 ημέρες με καλή ανεκτικότητα.

Σε περίπτωση οξείας μορφής υπερδοσολογίας, πρέπει να γίνει κένωση στομάχου, με πρόκληση εμετού ή με πλύση στομάχου, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και να του χορηγηθεί υποστηρικτική θεραπεία.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: fluoroquinolones Κωδικός ATC : J01MA17

Η προυλιφλοξασίνη είναι ένας ευρέος φάσματος αντιβακτηριακός παράγων με μεγάλη αποτελεσματικότητα που ανήκει στην ομάδα των φθοριοκινολονών. Είναι εφοδιασμένη με υψηλή αποτελεσματικότητα. Μετά από την από του στόματος χορήγηση η προυλιφλοξασίνη απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα και αμέσως μετατρέπεται σε ουλιφλοξασίνη, το δραστικό της μεταβολίτη.(βλέπε παράγρ.5.2).

**Μηχανισμός δράσης.** *In vitro*, το Prixina εμφανίστηκε ενεργό έναντι μεγάλου φάσματος στελεχών θετικών και αρνητικών κατά Gram. Η προυλιφλοξασίνη αναπτύσσει αντιβακτηριακή δράση με εκλεκτική αναστολή της γυράσης του DNA, ενός βασικού ενζύμου που υπάρχει σε βακτήρια και εμπλέκεται στο διπλασιασμό, τη μεταγραφή και τη διόρθωση του DNA.

**Μηχανισμός ανθεκτικότητας.** Η αντιβιοτική ανθεκτικότητα της προυλιφλοξασίνης (όπως και άλλων φθοριοκινολονών) οφείλεται συνήθως σε αυτόματες μεταλλάξεις της DNA-γυράσης. *In-vitro* παρατηρήθηκε διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλες φθοριοκινολόνες.

Λόγω των παράδοξων μηχανισμών ανθεκτικότητας των φθοριοκινολονών, δεν υπάρχει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ της προυλιφλοξασίνης και αντιβιοτικών διαφορετικών κατηγοριών και συνεπώς το Prixina μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματικό ακόμη και παρουσία βακτηριακών στελεχών ανθεκτικών σε αμινογλυκοσίδες, πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και τετρακυκλίνες. **Σημεία αναστολής της δράσης.** Αυτά προσδιορίστηκαν με βάση τα NCCLS δεδομένα για την αντιβακτηριακή δράση και τις παραμέτρους φαρμακοκινητικής των προϊόντων. Αναφέρονται τα ακόλουθα σημεία αναστολής της δράσης: Ευαίσθητο: MIC  $\leq$  1  $\mu$ g/ml, Ενδιάμεσο: MIC  $>$ 1 έως  $<$  4  $\mu$ g/ml, Ανθεκτικό: MIC  $\geq$  4  $\mu$ g/ml.

**Αντιβακτηριακό φάσμα.** Πρέπει να θεωρείται ότι ο επιπολασμός της επίκτητης ανθεκτικότητας μπορεί να ποικίλει γεωγραφικά και με τον χρόνο για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητό να υπάρχουν οι τοπικές πληροφορίες σχετικά με την ανθεκτικότητα, ιδιαίτερος όσον αφορά στη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Ανάλογα με τις ανάγκες, πρέπει να αναζητείται συμβουλή από εμπειρογνώμονα, όταν ο τοπικός επιπολασμός ανθεκτικότητας είναι τέτοιος, ώστε να αμφισβητείται η χρησιμότητα του παράγοντα, σε ορισμένους τουλάχιστον τύπους λοιμώξεων.

Οι πληροφορίες που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα δείχνουν το αντιβακτηριακό φάσμα της προυλιφλοξασίνης:

<b>Συχνά ευαίσθητα είδη</b>	
<u>Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί:</u>	<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> §
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί:</u>	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koserii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella</i> sp. <i>Shigella</i> sp. (including <i>S. flexneri</i> and <i>S. sonnei</i> )
<u>Αναερόβιοι μικροοργανισμοί:</u>	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i>
<b>Είδη για τα οποία η αποκτηθείσα ανθεκτικότητα μπορεί να δημιουργήσει πρόβλημα.</b>	
<u>Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί:</u>	<i>Enterococcus avium</i> § <i>Enterococcus faecalis</i> § <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί:</u>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> § <i>Escherichia coli</i> (including enterohemorrhagic and enterotoxigenic strains) <i>Serratia marcescens</i> §
<b>Έμφυτα ανθεκτικοί οργανισμοί</b>	
<u>Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί:</u>	<i>Enterococcus vancomycin-resistant</i> <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-resistant
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί:</u>	<i>Providencia stuartii</i>
<u>Αναερόβιοι μικροοργανισμοί:</u>	<i>Bacteroides</i> sp. <i>Clostridium difficile</i>

§ Είδη που δείχνουν φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

**Άλλες πληροφορίες.** Σύμφωνα με μελέτες *in vitro*, η αντιβακτηριακή δραστηριότητα της προυλιφλοξασίνης χαρακτηρίζεται από καλύτερη βακτηριακή διείσδυση και από μια περισσότερο παρατεταμένη ενέργεια ακολούθως, σε σύγκριση με τις φθοριοκινολόνες αναφοράς.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### α) Γενικές πληροφορίες

Η προυλιφλοξασίνη είναι το προ-φάρμακο του ενεργού μεταβολίτη ουλιφλοξασίνη.

**Απορρόφηση** – Η προυλιφλοξασίνη απορροφάται ταχέως στον άνθρωπο ( $T_{max}$  = περίπου 1h) και μετατρέπεται σε ουλιφλοξασίνη. Μετά από χορήγηση 600 mg εφάπαξ, η μέση

μέγιστη τιμή στο πλάσμα της ουλιφλοξασίνης είναι 1,6 µg/ml και η AUC είναι 7,3 µg<sub>s</sub>·h/ml. Στη σταθερή κατάσταση η οποία επιτυγχάνεται μέσα σε 2 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας μετά από εφάπαξ ημερήσιες χορηγήσεις οι τιμές των C<sub>max</sub> και AUC είναι 2,0µg/ml και 7,6 µg<sub>s</sub>·h/ml, αντίστοιχα.

Η πρόσληψη τροφής καθυστερεί και μειώνει ελαφρά την μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ουλιφλοξασίνης αλλά δεν τροποποιεί την AUC.

**Κατανομή** – Στον άνθρωπο η αναλογία μέσης συγκέντρωσης στον πνεύμονα/πλάσμα για το Pivxina αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Μετά από 24 ώρες, οι μέσες συγκεντρώσεις, που διατήρησε ο δραστικός μεταβολίτης ουλιφλοξασίνη στους ιστούς είναι 5 φορές υψηλότερες από εκείνες στο πλάσμα, επιβεβαιώνοντας με τον τρόπο αυτό τα αποτελέσματα που ελήφθησαν σε πειραματόζωα, όπου οι συγκεντρώσεις ουλιφλοξασίνης στον πνεύμονα και τους νεφρούς παρατηρούνται να είναι υψηλότερες συγκριτικά με το πλάσμα (1,2 -2,8 φορές και 3-8 φορές αντίστοιχα).

Κατά παρόμοιο τρόπο, σύμφωνα με τα δεδομένα που αφορούσαν τη διείσδυση του ulifloxacin στον ιστό των ανθρώπινων παραρρίνιων κοιλοτήτων οι λόγοι του AUC στους ιστούς προς το AUC πλάσματος ήταν 3,0 για τα ηθμοειδή και 2,4 για τις ρινικές κόγχες. Στον άνθρωπο η πρωτεΐνη δέσμευσης που αξιολογήθηκε *in vitro* και *ex vivo*, είναι ίση με το 50% περίπου, ανεξαρτήτως προς τη συγκέντρωση του φαρμάκου.

Η ασθενής συγκέντρωση της ουλιφλοξασίνης που βρίσκεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε κύνα και επανειλημμένη χορήγηση p.o. στον άνθρωπο δείχνει ότι η ουλιφλοξασίνη διαπερνά με δυσκολία τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό.

**Βιομετατροπή** – Η μεταβολική εικόνα της προουλιφλοξασίνης σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους είναι παρόμοια. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι ο μεταβολισμός της προουλιφλοξασίνης αρχίζει κατά την απορρόφηση στο έντερο και ολοκληρώνεται όταν περνά μέσω του ήπατος.

Εκτός από την μετατροπή προς ουλιφλοξασίνη, έχουν εντοπισθεί άλλοι μεταβολίτες ήσσονος σημασίας, όπως η διολική μορφή και μερικά παράγωγα του γλυκουρονιδίου, οξο-παράγωγα και παράγωγα της αιθυλενοδιαμίνης. Η συγκέντρωση και η δραστηριότητα αυτών είναι αμελητέες σε σύγκριση με εκείνη της δραστικής ουσίας.

Μελέτες *in vitro* δεν έχουν δείξει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450 εκτός από ελαφρά αναστολή του CYP1A1/2, η οποία οδηγεί σε μικρή μείωση της κάθαρσης θεοφυλλίνης. Καθώς οι μεθυλξανθίνες, και συγκεκριμένα η θεοφυλλίνη, αποτελούν το κύριο υπόστρωμα για το ισοένζυμο CYP1A1/2, το επίπεδο αλληλεπίδρασης με άλλα υποστρώματα ισοενζύμου (βλέπε βαρφαρίνη) είναι δυνατόν να θεωρείται μικρότερο.

**Αποβολή** – Η ημιπερίοδος ζωής του ενεργού μεταβολίτη, της ουλιφλοξασίνης, είναι περίπου 10 ώρες, μετά από εφάπαξ και από επανειλημμένη χορήγηση στη σταθερή κατάσταση σε ανθρώπους και σε ζώα (επίμυες, κύνες και πιθήκους) κυμάνθηκε μεταξύ 2 και 12 ωρών.

Σε ανθρώπους, μελέτες με επισημασμένο προϊόν έδειξαν ότι η αποβολή παρατηρείται κυρίως μέσω των κοπράνων. Η ραδιενέργεια που βρέθηκε στα ούρα και τα κόπρανα μετά την από του στόματος χορήγηση 600 mg, συνολικά αποτελεί το 95% περίπου. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν εκείνο που είχε προηγουμένως καταδειχθεί με μελέτες που είχαν διεξαχθεί σε πειραματόζωα (επίμυες, κύνες και πιθήκους).

Η ποσότητα της ουλιφλοξασίνης που εκκρίνεται στα ούρα ισούται με το 16,7% της δόσης που χορηγήθηκε με βάση γραμμομόρια και η νεφρική κάθαρση της ουλιφλοξασίνης είναι 170 ml/min περίπου.

Η νεφρική αποβολή της ουλιφλοξασίνης γίνεται με σπειραματική διήθηση και ενεργό απέκκριση.

## β) Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Η φαρμακοκινητική εικόνα της προυλιφλοξασίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς έχει εμφανισθεί παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες, χωρίς μεταβολές οφειλόμενες στην ηλικία και συνεπώς δεν θεωρήθηκε αναγκαία καμία τροποποίηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική επιβάρυνση, μετά την από του στόματος χορήγηση του Prixina 600 mg, η μέση μέγιστη τιμή στο πλάσμα της ουλιφλοξασίνης φθάνει τιμές που περιλαμβάνονται μεταξύ 1,30 και 1,62 µg/ml.

Οι τιμές AUC κυμαίνονται μεταξύ 13,71 και 23,33 µg\*h/ml και η ημιπερίοδος ζωής φαίνεται ότι είναι μεταξύ 12,3 και 32,4 ώρες. Σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές, η νεφρική κάθαρση της ουλιφλοξασίνης μειώνεται ανάλογα με το επίπεδο ανεπάρκειας.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας**

**Επανεπιλημμένη τοξικότητα.** Τα κύρια όργανα – στόχοι σε μελέτες τοξικότητας μετά επανεπιλημμένη χορήγηση ήταν ο αρθρικός χόνδρος, οι νεφροί, το γαστρεντερικό σύστημα και το ήπαρ.

Δεν έχουν παρατηρηθεί τοξικές δράσεις στον αρθρικό χόνδρο (νεαροί κύνες) όταν χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 3 φορές υψηλότερες από την θεραπευτική δόση. Για το ήπαρ (κύνες) και τους νεφρούς (κύνες και επίμυες) δεν παρατηρήθηκαν τοξικές ενέργειες για δόσεις μέχρι 6 και 10 και 12 φορές υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση, αντιστοίχως.

Το φάρμακο δεν επιμήκυνε το διάστημα QT in vivo και δεν είχε ανασταλτικές ενέργειες στην καθυστερημένη διορθωτική ροή καλίου (HERG) in vitro.

**Αναπαραγωγική τοξικότητα.** Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση και οι επιδράσεις στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη του εμβρύου πριν και μετά την κύηση παρατηρήθηκαν μόνο σε συσχέτιση με την μητρική τοξικότητα.

**Μεταλλαξιγένεση.** Στην πρότυπη δοκιμασία γονοτοξικότητας με την προυλιφλοξασίνη παρατηρήθηκαν θετικές επιδράσεις σε κάποιες in vitro δοκιμασίες κυτταρικής καλλιέργειας θηλαστικών, αλλά η επίδραση αυτή ήταν αρνητική in vivo και σε βακτήρια. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι συσχετίζονται με την αναστολή της τοποϊσομεράσης II σε υψηλές συγκεντρώσεις. **Δυνατότητα καρκινογένεσης.** Η προυλιφλοξασίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε μεσοπρόθεσμο πειραματικό μοντέλο έναρξης - προαγωγής. Δεν διεξήχθησαν μακροχρόνιες δοκιμασίες καρκινογένεσης.

**Αντιγονικότητα.** Η προυλιφλοξασίνη αποδείχθηκε ότι δεν διαθέτει αντιγονικές δράσεις.

**Φωτοτοξικότητα.** Η προυλιφλοξασίνη προκάλεσε φωτοτοξικές αντιδράσεις, αν και σε συγκριτικές μελέτες σε πειραματόζωα, η φωτοτοξική της δράση αποδείχθηκε ότι ήταν μικρότερη από εκείνη των άλλων φθοροκινολονών, που χρησιμοποιήθηκαν (οφλοξασίνη, ενοξασίνη, πεφλοξασίνη, ναλιδιξικό οξύ και λομεφλοξασίνη). Πολλές κινολόνες είναι επίσης φωτομεταλλαξιόγones / φωτοκαρκινογόνες, και αυτό το ενδεχόμενο δεν μπορεί να αποκλεισθεί για την προυλιφλοξασίνη.

**Νεφροτοξικότητα:** Μετά επανεπιλημμένες από του στόματος χορηγήσεις 3000 mg/kg/ημέρα σε επίμυες, μιας δόσης πολύ μεγαλύτερης από την θεραπευτική δόση που δίνεται στον άνθρωπο, η προυλιφλοξασίνη προκάλεσε κρυσταλλουρία λόγω της καθίζησης της ουλιφλοξασίνης.

**Καρδιολογική τοξικότητα.** Σε μελέτες, που διεξήχθησαν σε κύνες έχει αποδειχθεί ότι η προυλιφλοξασίνη δεν προκαλεί σημαντικές μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Συγκεκριμένα, δεν έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στο QTc, είτε μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε κύνα ο οποίος βρίσκεται σε κατάσταση αναισθησίας ή μετά την από του στόματος χορήγηση επί 6 μήνες σε κύνα σε εγρήγορση, σε όλες τις δόσεις που χορηγήθηκαν. In vitro μελέτες επιβεβαίωσαν την απουσία ανασταλτικών δράσεων στην καθυστερημένη διορθωτική ροή καλίου (HERG).

**Τοξικότητα στις αρθρώσεις.** Όπως και άλλες φθοροκινολόνες, η προυλιφλοξασίνη προκάλεσε αρθροπάθεια μόνο σε νεαρά πειραματόζωα.

**Οφθαλμολογική τοξικότητα.** Σε πιθήκους, οι από του στόματος δόσεις 26,4 ή 58,2 mg/kg/ημέρα προυλιφλοξασίνης, μία φορά την ημέρα επί 52 εβδομάδες δεν προκάλεσαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην λειτουργία ή την μορφολογία των οφθαλμών, που να



συσχετίζονται με την θεραπεία.

**Δράση ραβδομύλωσης.** Όταν χορηγήθηκαν ενδοφλέβια δόσεις ουλιφλοξασίνης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, μία φορά την ημέρα επί 14 συνεχόμενες ημέρες, δεν προκάλεσαν ραβδομύλωση σε κουνύλους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ:**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας

lactose, monohydrate

microcrystalline cellulose

sodium croscarmellose

povidone

silica, colloidal anhydrous

magnesium stearate

#### Coating

hypromellose

propylene glycol

titanium dioxide (E171)

talc

ferric oxide (E172).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Ημιπερίοδος ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις για την φύλαξη**

Μην αποθηκεύετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 30°C.

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

### **6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη**

Χαρτονένιο κουτί που περιέχει 1 μπλίστερ με 1, 2, 5 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο ή 2 μπλίστερ με 5 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Τα μπλίστερ έχουν κατασκευασθεί από θερμοδιαμορφωμένα συνδυασμένα υλικά (Πολυαμίδιο/αλουμίνιο/PVC) και ένα υλικό επικάλυψης (αλουμίνιο/PVC).

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες .

### **6.6 Ειδικές προφυλάξεις για τα υπολείμματα και άλλου χειρισμού**

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**ΦΑΡΑΝ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

8. **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
19794 / 16-3-2011
  
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
9-1-2006 / 16-3-2011
  
10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
16-3-2011