

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GLIMBAX 600 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

600 mg προυλιφλοξασίνη.

Έκδοχα: 76 mg λακτόζη/επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Για τα έκδοχα, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Κίτρινα, επιμήκη δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Glimbax 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.

Κατά την θεραπεία ασθενών με λοιμώδη νοσήματα, πρέπει να ληφθούν υπόψη μελέτες ευαισθησίας σε αντιβιοτικά της περιοχής.

#### 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.

Η διάρκεια της θεραπείας για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και την οξεία κρίση 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 GLIMBAX πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και πρέπει να λαμβάνονται έχοντας υπόψη την λήψη τροφής (βλέπε λήμμα 4.5). Καθώς δεν υπάρχουν ειδικές μελέτες, δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί η δοσολογία σε ασθενείς με βεβαρημένη νεφρική λειτουργία (ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 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 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 λήμμα 4.6)

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

Όσο για τις άλλες κινολόνες, το GLIMBAX πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή από ασθενείς με διαταραχές του ΚΝΣ, που μπορεί να παρουσιάζουν προδιάθεση για σπασμούς ή να μειώνουν την ουδό 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, έχουν αναφερθεί βλάβες στον Αχίλλειο τένοντα ή άλλες βλάβες στον τένοντα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διακόπτουν τη θεραπεία σε περίπτωση σημείων 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 τη διάρκεια της θεραπείας με το GLIMBAX. Σε περίπτωση αντιδράσεων φωτοτοξικότητας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Οι ασθενείς με λανθάνουσα ή γνωστή ανεπάρκεια G-6PD (γλυκόζη -6- φωσφορική διϋδρογενάση, έχουν προδιάθεση σε αιμολυτικές αντιδράσεις όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιβιοτικές ουσίες της κατηγορίας των κινολονών και για το λόγο αυτό το GLIMBAX πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Όπως αναφέρεται για τις άλλες κινολόνες, σπάνια μπορεί να παρατηρηθούν συμβάντα ραβδομυόλυσης, που χαρακτηρίζεται από μυαλγία, αδυναμία, αυξημένες τιμές CPK και μυοσφαιρίνης πλάσματος και ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας 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 συμπύκνωση ούρων.

Δεν έχει αξιολογηθεί η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα του GLIMBAX 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, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν το φάρμακο αυτό.

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν τα παιδιά.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα 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 GLIMBAX.

Για το λόγο αυτό το GLIMBAX 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 τη μείωση του εμβαδού της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου (AUC) και τη 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 προβενεσίδη. Η ταυτόχρονη χορήγηση φενβουφαίνης με κάποιες κινολόνες μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο σπασμών. Επομένως, η χορήγηση του GLIMBAX και της φενβουφαίνης πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

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

Η συγχορήγηση του GLIMBAX 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 GLIMBAX συνιστάται η στενή παρακολούθηση της δοκιμασίας προθρομβίνης ή η διεξαγωγή άλλων κατάλληλων εξετάσεων για την πήκτικότητα.

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 GLIMBAX μετά την συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, που χρησιμοποιούνται συχνά από ασθενείς με τις παθολογίες, που αναφέρθηκαν στο λήμμα 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 λήμμα 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 μηχανών

Οι κινολόνες μπορεί να προκαλούν ζάλη και αίσθημα αφανισμού, 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 παρακάτω, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές, οι οποίες διεξήχθησαν με το GLIMBAX και σε αναφορές φαρμακοεπαγρύπνησης. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης.

Για την κατηγοριοποίησή τους έχουν χρησιμοποιηθεί τα παρακάτω ποσοστά: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$  συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών).

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

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

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

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

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

**Γαστρεντερικές διαταραχές** – Συχνές (μόνο για θεραπείες παρατεταμένης χρονικής διάρκειας): επιγαστραλγία, ναυτία. Όχι συχνές: διάρροια, επιγαστραλγία, ναυτία, γαστρίτιδα και εμετός. Σπάνιες: κοιλιακός πόνος, γαστρεντερικές διαταραχές, συγγειλίτις, δυσπεψία, μετεωρισμός, απεψία, δυσφορία στην στοματική κοιλότητα, μονιλίαση του στόματος, γλωσσίτιδα, γαστρική διαστολή. Η συχνότητα της επιγαστραλγίας και της ναυτίας μπορεί να αυξηθεί σε περίπτωση θεραπείας παρατεταμένης χρονικής διάρκειας.

**Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού** – Σπάνιες: μυϊκοί σπασμοί, ραβδομυόλυση.

**Δερματολογικές διαταραχές και διαταραχές του υποδόριου ιστού** – Όχι συχνές: κνησμός, δερματικό εξάνθημα. Σπάνιες: οίδημα του προσώπου, φωτοτοξικότητα, και κνίδωση.

**Αγγειακές διαταραχές** – Σπάνιες: εξάψεις.

**Εξετάσεις** – Σπάνιες: αύξηση της  $\gamma$  GT, αύξηση της χολερυθρίνης.

**Μεταβολικές Διαταραχές και Διαταραχές της Θρέψης** – Όχι συχνή: ανορεξία

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια ( $< 1/10.000$ ): αναφυλακτική / αναφυλακτοειδής αντίδραση, σύνδρομο Steven Johnson, υπογλυκαιμία, υποαισθησία, δερματίτιδα εξαιτίας φαρμάκων.

Η θεραπεία με το GLIMBAX 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 GLIMBAX, 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 από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία της προυλιφλοξασίνης δείχνουν σποραδικές αναφορές διαταραχών του τένοντα (βλ. 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 GLIMBAX 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 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 παράγραφο 5.2).

**Μηχανισμός δράσης.** *In vitro*, το GLIMBAX 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 GLIMBAX μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματικό ακόμη και παρουσία βακτηριακών στελεχών ανθεκτικών σε αμινογλυκοσίδες, πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και τετρακυκλίνες. **Επίπεδα συγκεντρώσεων για αναστολή 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 ≤ 1 μg/ml, Ενδιάμεσο: MIC > 1 έως < 4 μg/ml, Ανθεκτικό: MIC ≥ 4 μg/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:

	Μικροοργανισμός		
	Ευαίσθητος	Ενδιάμεσος	Ανθεκτικός
Αερόβιοι θετικοί κατά	<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin- susceptible),	<i>Enterococcus avium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> ,	<i>Enterococcus</i> vancomycin- resistant,

Gram:	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> .	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	<i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-resistant.
Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram:	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Citrobacter koserii</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> (including enterohemorrhagic and enterotoxigenic strains), <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> ).	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Serratia marcescens</i> .	<i>Providencia stuartii</i>
Αναερόβιοι:	<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Peptostreptococcus</i> sp., <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> .		<i>Bacteroides</i> sp., <i>Clostridium difficile</i> .

**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\*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  $C_{max}$  και AUC είναι 2,0 µg/ml και 7,6 µg\*h/ml, αντίστοιχα.

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

**Κατανομή** – Στον άνθρωπο ο λόγος μέσης συγκέντρωσης στον πνεύμονα / πλάσμα για το GLIMBAX 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).

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 αίματο – εγκεφαλικό φραγμό.

**Βιομετατροπή-** Η μεταβολική εικόνα της προυλιφλοξασίνης σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους είναι παρόμοια. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι ο μεταβολισμός της προυλιφλοξασίνης 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.

**Απέκκριση** – 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 GLIMBAX 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 για την ασφάλεια**

**Επανελημμένη τοξικότητα.** Τα κύρια όργανα – στόχοι σε μελέτες τοξικότητας μετά επανειλημμένη 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 τον τρίτο μήνα παρατηρήθηκαν μόνο σε συσχέτιση με την μητρική τοξικότητα.

**Μεταλλαξιγένεση.** Στην πρότυπη δοκιμασία γονιδιοτοξικότητας 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 φθοροκινολόνων, που χρησιμοποιήθηκαν (οφλοξασίνη, ενοξασίνη, πεφλοξασίνη, ναλιδιξικό οξύ και λομεφλοξασίνη). Πολλές κινολόνες είναι επίσης φωτομεταλλαξιγόνες / φωτοκαρκινογόνες, και αυτό το ενδεχόμενο δεν μπορεί να αποκλεισθεί για την προυλιφλοξασίνη.

**Νεφροτοξικότητα:** Μετά από επανειλημμένες 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.

**Καρδιοτοξικότητα.** 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 ραβδομύδωσης.** Όταν χορηγήθηκαν ενδοφλέβια δόσεις ουλιφλοξασίνης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, μία φορά την ημέρα επί 14 συνεχόμενες ημέρες δεν προκάλεσαν ραβδομύδωση σε κουνέλους.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 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 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μην αποθηκεύετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 30°C .

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

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

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ITF HELLAS A.E

Λεωφ. Συγγρού 183 & Σάρδεων 1,

171 21 Νέα Σμύρνη

Τηλ.: 210-9373330

Φαξ : 210-9373339

## **Δικαιούχος του προϊόντος:**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF S.p.A.- Viale Amelia, 70-00181  
ROME (Italy)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

44524/5-7-2010

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

9-1-06/5-7-2010

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

5-7-2010