

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RUCELA

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Moxifloxacin 400 mg/250ml

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RUCELA

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Moxifloxacin 1,6mg/ml (400mg/250ml) (ως moxifloxacin hydrochloride).

Για τα έκδοχα βλ. παρ.6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

Διαφανές, κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RUCELA διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ♦ Της πνευμονίας της κοινότητας
- ♦ Των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των δερματικών σχηματισμών (βλ. Παρ. 4.4), οφειλόμενα σε ευαισθητα στη Moxifloxacin βακτήρια σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται εξ' αρχής παρεντερική θεραπεία.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης

Δοσολογία (ενήλικες):

400 mg Moxifloxacin εγχυόμενα άπαξ ημερησίως,

- Για πνευμονία της κοινότητας, η θεραπεία μπορεί αρχικώς να είναι ενδοφλέβια, ακολουθούμενη με από του στόματος χορήγηση δισκίων, όταν αυτό ενδείκνυται κλινικά.
- Για τη θεραπεία των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των δερματικών σχηματισμών, που απαιτούν αρχικώς ενδοφλέβια χορήγηση ακολουθούμενη με από του στόματος χορήγηση δισκίων.

Νεφρική και/ ή ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος, ασθενείς με ήπια έως σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια διάλυση, δηλαδή σε αιμοδιάλυση και σε συνεχή περιτοναϊκή διάλυση, δηλαδή σε περιπατιτικούς ασθενείς (βλ. Παρ. 5.2).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Παρ. 4.3).

Παιδιά και έφηβοι:

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της Moxifloxacin σε παιδιά και έφηβους δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. Παρ. 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Το ενέσιμο διάλυμα της Moxifloxacin χορηγείται ενδοφλεβίως με συνεχή έγχυση για τουλάχιστον 60 λεπτά (βλ. επίσης παρ. 4.4). Εάν ενδείκνυται ιατρικώς, το διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενός σωλήνα-T, μαζί με συμβατά διαλύματα προς έγχυση (βλ. επίσης παρ. 6.6).

Διάρκεια της αγωγής

Η συνιστώμενη συνολική διάρκεια θεραπείας για διαδοχική χορήγηση (ενδοφλέβια ακολουθούμενη από του στόματος) είναι ανάλογη με την ένδειξη, τον τύπο και τη σοβαρότητα της πάθησης και την κλινική ανταπόκριση:

Πνευμονία της κοινότητας: 7-14 ημέρες

Σε κλινικές μελέτες σε νοσηλευόμενους ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας, οι περισσότεροι ασθενείς μετέβησαν σε από του στόματος θεραπεία μέσα σε 4 ημέρες.

Επιλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος & των δερματικών σχηματισμών: 7-21 ημέρες

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με επιλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των δερματικών σχηματισμών, η μέση διάρκεια ενδοφλέβιας θεραπείας ήταν περίπου 6 ημέρες με μία ολική μέση διάρκεια θεραπείας περίπου 13 ημέρες.

Δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης (400mg εφάπαξ ημερησίως) και της διάρκειας της θεραπείας για την ένδειξη που χορηγείται.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη Moxifloxacin σε άλλες κινολόνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Κύηση και γαλουχία (δείτε παράγραφο 4.6).
- Παιδιά και έφηβοι σε ανάπτυξη
- Ασθενείς με ιστορικό πάθησης ή διαταραχής των τεντώνων, σχετιζόμενη με

θεραπεία με κινολόνες.

Τόσο σε προκλινικές έρευνες όσο και στους ανθρώπους, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στην καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία με τη μορφή επιμήκυνσης του διαστήματος QT, μετά από έκθεση στη Moxifloxacin. Επομένως, για λόγους ασφαλείας, το RUCELA αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Συγγενή ή τεκμηριωμένη επιμήκυνση του διαστήματος QT.
- Διαταραχές ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα σε μη αποκατασταθήσα υποκαλιαιμία
- Κλινικά σημαντική βραδυκαρδία
- Κλινικά σημαντική καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- Προηγούμενο ιστορικό συμπτωματικών αρρυθμιών

Το RUCELA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT, (βλ. επίσης παρ 4.5)

Λόγω της έλλειψης δεδομένων, το RUCELA αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C) και σε ασθενείς με αύξηση τρανσαμινασών >5 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή.

2.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Οι κινολόνες είναι γνωστό, ότι εκλύουν σπασμούς. Η χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές του ΚΝΣ, που μπορεί να προδιαθέτουν σε σπασμούς ή μειώνουν την ουδό εμφάνισης σπασμών.
- Εάν επηρεαστεί η όραση ή παρουσιασθούν άλλες επιδράσεις στους οφθαλμούς, θα πρέπει αμέσως να γίνει οφθαλμολογικός έλεγχος.
- Φλεγμονή και ρήξη τένοντα μπορεί να συμβεί κατά τη θεραπεία με κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της Moxifloxacin, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους που θεραπεύονται ταυτόχρονα με κορτικοστεροειδή. Με τα πρώτα σημεία πόνου ή φλεγμονής, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία με RUCELA και να αναπαύσουν το προσβεβλημένο μέλος (-η).
- Έχει δειχθεί, ότι η Moxifloxacin, επιμηκύνει το διάστημα

QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ορισμένων ασθενών. Στην ανάλυση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων, που ελήφθησαν κατά το πρόγραμμα κλινικών δοκιμών η επιμήκυνση του διαστήματος QTc σχετιζόμενη 400mg δόση Moxifloxacin σε σταθεροποιημένη κατάσταση που εμφανίστηκε την 3^η ημέρα (βλ. παρ 5.2) ήταν στο ίδιο εύρος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση όπως και με την από του στόματος χορήγηση (60 λεπτά έγχυση: 7 ± 30 msec, 1.6% συγκριτικά με τις αρχικές τιμές δισκία 6 ± 26 msec, 1.4% συγκριτικά με τις αρχικές τιμές).

Φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να μειώσει τα επίπεδα καλίου, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν Moxifloxacin.

Η Moxifloxacin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που εμφανίζουν προαρρυθμικές καταστάσεις, όπως η οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η επιμήκυνση του QT μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών συμπεριλαμβανομένης της δίκην ριπιδίου κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade-de pointes). Το μέγεθος της επιμήκυνσης του QT μπορεί να αυξηθεί με το ρυθμό έγχυσης και με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις πλάσματος του φαρμάκου. Επομένως η συνιστώμενη διάρκεια της έγχυσης (60 λεπτά) δεν πρέπει να ελαττώνεται και δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης.

Πρέπει η ενδοφλέβια θεραπεία να ξεκινάει με προσοχή και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Αν εμφανιστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με RUCELA, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να ληφθεί ηλεκτροκαρδιογράφημα.

- Εργαστηριακός έλεγχος/ διερεύνηση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να πραγματοποιούνται σε περιπτώσεις, όπου υπάρχουν ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας.
- Το διάλυμα Moxifloxacin για έγχυση είναι μόνο για ενδοφλέβια χορήγηση. Η ενδοαρτηριακή χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται αφού προκλινικές μελέτες έδειξαν φλεγμονή περιαρτηριακών ιστών μετά από έγχυση δι αυτής της οδού.
- Έχει αναφερθεί ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα σε συσχέτιση με τη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος συμπεριλαμβανομένης της Moxifloxacin. Επομένως είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση αυτή σε

ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν σοβαρή διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χρήση του RUCELA. Σε αυτή τη κατάσταση πρέπει να ξεκινήσει αμέσως επαρκής θεραπευτική αγωγή, φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό του εντέρου αντενδείκνυνται σε αυτή την περίπτωση.

- Ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ή επιβεβαιωμένη έλλειψη γλυκόζης-6-φώσφορο αφυδρογονάσης είναι επιρρεπείς σε αιμολυτικές αντιδράσεις όταν θεραπεύονται με κινολόνες. Επομένως, το RUCELA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.
- Οι κινολόνες έχουν δείξει ότι προκαλούν αντιδράσεις φωτοευαισθησίας σε ασθενείς. Εν τούτοις κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η Moxifloxacin έχει μικρότερο κίνδυνο να προκαλέσει φωτοευαισθησία. Εν τούτοις, στους ασθενείς θα πρέπει να συστήνεται να αποφεύγουν την έκθεση στην ακτινοβολία UV (υπεριώδης ακτινοβολία) ή στο υπερβολικό και/ ή έντονο ηλιακό φως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Moxifloxacin.
- Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης και της πρώτης χορήγησης. Πολύ σπάνια οι αναφυλακτικές αντιδράσεις προοδευτικά μπορούν να εξελιχθούν σε απειλητικό για τη ζωή σοκ, σε ορισμένες περιπτώσεις και μετά την πρώτη χορήγηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η Moxifloxacin θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και η κατάλληλη ανάλογη θεραπεία (π.χ. θεραπεία για το σοκ) θα πρέπει να εφαρμόζεται.
- Η εμπειρία από τη χρήση διαδοχικής ενδοφλέβιας/ από του στόματος Moxifloxacin στην θεραπεία σοβαρών πνευμονιών της κοινότητας (οριζόμενης ως δείκτης σοβαρότητας της πνευμονίας πάνω από III) είναι στην παρούσα φάση περιορισμένη περίπου στο 25% των ασθενών που θεραπεύτηκαν με Moxifloxacin στις κλινικές μελέτες.
- Η κλινική αποτελεσματικότητα της Moxifloxacin στη θεραπεία των σοβαρών μολύνσεων των εγκαυμάτων, την

περιτονίτιδα, τα μείζονα αποστήματα και τις λοιμώξεις διαβητικού ποδιού με οστεομυελίτιδα δεν έχει τεκμηριωθεί.

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 787 mg περίπου 34 mmol νάτριο ανά δόση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τους ασθενείς που ακολουθούν ελεγχόμενη για το νάτριο δίαιτα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα:

Επιπρόσθετη επίδραση στην επιμήκυνση του QT διαστήματος μεταξύ της Moxifloxacin και των παρακάτω φαρμάκων δεν μπορεί να αποκλεισθεί: Αντιαρρυθμικά τύπου IA (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δυσοपुरαμίδη) ή αντιαρρυθμικά τύπου III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, dofetilide, ibutilide), νευροληπτικά (π.χ. φαινοθειαζίνες, πιμοζίδη, sertindole, αλοπεριδόλη, sultopride), τρικυκλικούς αντικαταθλιπτικούς παράγοντες, ορισμένα αντιμικροβιακά (σπαρφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη i.v., πενταμιδίνη, ανθελονοσιακά, ιδιαίτερα halofantrine), ορισμένα αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), άλλα (σιζαπρίδη, vincamine iv., bepridil, diphenamil). Αυτή η επίδραση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών, ιδιαίτερα δίκην ριπιδίου κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes).

Επομένως η Moxifloxacin αντενδείκνυται σε ασθενείς που θεραπεύονται με αυτά τα φάρμακα (βλ. επίσης παρ. 4.3).

Ένα διάστημα περίπου 6 ωρών πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ της χορήγησης παραγόντων, που περιέχουν δισθενή ή τρισθενή κατίοντα (π.χ. αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αλουμίνιο, δισκία διδανοσίνης, σουκραλφάτη και παράγοντες που περιέχουν σίδηρο ή ψευδάργυρο) και της χορήγησης επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων moxifloxacin.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε υγιείς εθελοντές η Moxifloxacin αύξησε τη C_{max} της διγοξίνης περίπου 30% χωρίς να επηρεάσει την AUC ή τα κατώτερα επίπεδα αυτής. Δεν χρειάζεται προφύλαξη για τη χρήση διγοξίνης.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε διαβητικούς εθελοντές, ταυτόχρονη χορήγηση με από του στόματος Moxifloxacin με γλιβενκλαμίδα είχε ως αποτέλεσμα μείωση περίπου 21% στις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος γλιβενκλαμίδης. Ο συνδυασμός γλιβενκαμίδης και Moxifloxacin θεωρητικά θα μπορούσε να οδηγήσει σε ήπια ή παροδική υπεργλυκαιμία. Εντούτοις οι παρατηρούμενες φαρμακοκινητικές μεταβολές

για τη γλιβενκλαμίδα δεν επέφεραν αλλαγές στις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους (σάκχαρο αίματος, ινσουλίνη). Επομένως δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετιζόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ της Moxifloxacin και της γλιβενκλαμίδης.

Αλλαγές του INR

Ένας μεγάλος αριθμός περιστατικών, που δείχνει αύξηση στην από του στόματος δραστηριότητα αντιπηκτικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτικά, ιδιαίτερα φθοροκινολόνες, μακρολίδες, τετρακυκλίνες, κοτριμοξαζόλη και κάποιες κεφαλοσπορίνες. Οι λοιμώξεις και οι φλεγμονώδεις καταστάσεις, η ηλικία και η γενική κατάσταση του ασθενούς, εμφανίζονται να είναι παράγοντες κινδύνου. Υπό αυτές τις συνθήκες, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί εάν είναι η λοίμωξη ή η αντιβιοτική θεραπεία που προκαλούν τη διαταραχή του INR (International Normalised Ratio). Ένα προληπτικό μέτρο θα ήταν να παρακολουθείται συχνότερα το INR. Εάν είναι απαραίτητο, η από του στόματος δοσολογία αντιπηκτικών θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα.

Ακόμα και αν κατά τη διάρκεια μελέτης αλληλεπίδρασης που διενεργήθηκε σε υγιείς εθελοντές, μεταξύ της Moxifloxacin και της βαρφαρίνης παρατηρηθούν αρνητικά αποτελέσματα, τα προαναφερόμενα προληπτικά μέτρα θα πρέπει να εφαρμοστούν στη βαρφαρίνη όπως και σε άλλα αντιπηκτικά.

Δεν υπήρξαν αλληλεπιδράσεις μετά από ταυτόχρονη χορήγηση Moxifloxacin με: ρανιτιδίνη, προβενεκίδη, από του στόματος αντισυλληπτικά, συμπληρώματα ασβεστίου, θεοφυλλίνη ή ιπρακοναζόλη.

In vitro μελέτες με ανθρώπινα ένζυμα P450, υποστηρίζουν αυτά τα στοιχεία. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα αποτελέσματα, είναι απίθανη μια μεταβολική αλληλεπίδραση μέσω των ενζύμων P450.

Παρεντερική χορήγηση της μορφίνης με από του στόματος Moxifloxacin, είχε ως αποτέλεσμα ελαφρά μείωση στην C_{max} (17%) της Moxifloxacin η οποία θεωρείται ως μη κλινικά σχετιζόμενη.

Αλληλεπίδραση με την τροφή

Η Moxifloxacin δεν έχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με την τροφή, συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοκομικών προϊόντων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η ασφάλεια της χρήσης της Moxifloxacin σε ανθρώπους κατά την κύηση δεν έχει

διερευνηθεί. Αντιστρέψιμες βλάβες στους χόνδρους περιγράφονται σε παιδιά που λαμβάνουν ορισμένες κινολόνες, εντούτοις αυτή η επίδραση δεν έχει αναφερθεί να συμβαίνει σε εκτεθειμένα έμβρυα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παρ. 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Συνεπώς η χρήση της Moxifloxacin κατά την κύηση αντενδείκνυται.

Γαλουχία:

Όπως με τις άλλες κινολόνες, η Moxifloxacin έχει φανεί ότι προκαλεί βλάβες στους χόνδρους, στις αρθρώσεις που φέρουν το βάρος του σώματος σε ζώα που δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξη τους.

Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια δείχνουν ότι η Moxifloxacin περνά στο γάλα.

Για το λόγο αυτό ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της χρήσης της Moxifloxacin αντενδείκνυται.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι φθοροκινολόνες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τον επηρεασμό της ικανότητας του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές, λόγω των αντιδράσεων από το ΚΝΣ (π.χ. ζάλη). Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία, να διαπιστώνουν την αντίδρασή τους στο φάρμακο, προτού οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μετά από θεραπεία με Moxifloxacin (συνδυαστική ανάλυση από του στόματος μόνο και I.V./ από του στόματος διαδοχικά θεραπευμένους ασθενείς):

Συνήθεις	≥1% έως <10%
Ασυνήθεις	≥0.1% έως <1%
Σπάνιες	≥0.01% έως <0.1%
Πολύ σπάνιες	<0.01%

Γενικά:

Συνήθεις : Κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, τοπική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης (π.χ. οίδημα, υπερευαισθησία, φλεγμονή, άλγος και σε λιγότερο από 1% φλεβίτιδα).

Ασυνήθεις: Καταβολή, άλγος στην πλάτη, κακουχία, θωρακικό άλγος, αλλεργική αντίδραση, άλγος στα πόδια.

RUCELA

Πολύ σπάνιες: Υπερευαισθησία: αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτικό σοκ (πιθανόν επικίνδυνο για τη ζωή), αγγειοοίδημα (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος λάρυγγα, πιθανόν επικίνδυνο για τη ζωή)

Νευρικό σύστημα:

Συνήθεις: Ζάλη

Ασυνήθεις: Αϋπνία, ίλιγγος, νευρικότητα, υπνηλία, άγχος, τρόμος, παραισθησία, συγχύση, κατάθλιψη.

Σπάνιες: Παραισθήσεις, αποπροσωποποίηση, ασυνέργεια, υπερκινητικότητα, διαταραχές ύπνου, παράξενα όνειρα, σπασμοί.

Πολύ σπάνιες: Ψυχωτικές αντιδράσεις.

Γαστρεντερικό σύστημα:

Συνήθεις: Ναυτία, εμετός, δυσπεψία.

Ασυνήθεις: Ξηροστομία, ναυτία και εμετός, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, στοματική μονιλίαση, ανορεξία, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα.

Πολύ σπάνιες: Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, (σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνοδεύεται με επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές), ηπατίτιδα (κυρίως χολοστατική).

Καρδιαγγειακό σύστημα:

Συνήθεις: Σε ασθενείς με ταυτόχρονη υποκαλιαιμία, επιμήκυνση διαστήματος QT.

Ασυνήθεις: Ταχυκαρδία, περιφερικό οίδημα, υπέρταση, αίσθημα παλμών, κοιλιακή μαρμαρυγή, στηθάγχη, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα καλίου: επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Σπάνιες: Αγγειοδιαστολή, υπόταση, συγκοπή

Πολύ σπάνιες: Κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) και καρδιακή ανακοπή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες προαρρυθμικές καταστάσεις (βλ. παρ. 4.4)

Αναπνευστικό σύστημα:

Ασυνήθεις: δύσπνοια

Μυοσκελετικό σύστημα:

Ασυνήθεις: Αρθραλγία, μυαλγία

Σπάνιες: Τενοντίτιδα

Πολύ σπάνιες: Ρήξη τένοντα.

Δέρμα:

Ασυνήθεις: Εξάνθημα, κνησμός, εφίδρωση, κνίδωση.

Σπάνιες: Ξηροδερμία

Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο Stevens-Johnson

Αισθητήρια όργανα:

Συνήθεις: Διαταραχές της γεύσεις

Ασυνήθεις: Αμβλυωπία

Σπάνιες: Εμβοές, ανωμαλίες στην όραση κατά τη διάρκεια διαταραχών του ΚΝΣ (π.χ. ζάλη ή σύγχυση), παροσμία (συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής της όσφρησης, μειωμένη όσφρηση και σε σπάνιες περιπτώσεις απώλεια όσφρησης και/ ή γεύσης).

Ουροποιητικό σύστημα:

Ασυνήθεις: κολπική μονιλίαση, κολπίτιδα.

Εργαστηριακά ευρήματα:

Συνήθεις: Παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (κυρίως μέτριες αυξήσεις AST/ ALT και / ή χολερυθρίνης).

Ασυνήθεις: Αύξηση γ-GT, αύξηση αμυλάσης, λευκοπενία, μείωση προθρομβίνης/ αύξηση του International Normalised Ratio (INR), ηωσινοφιλία, θρομβοκυττάρωση, θρομβοπενία, αναιμία.

Σπάνιες: Υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, αύξηση προθρομβίνης/ μείωση του International Normalised Ratio (INR), ίκτερος (κυρίως χολοστατικός), αύξηση της LDH (σε συνδυασμό με παθολογική ηπατική λειτουργία), αύξηση της κρεατινίνης ή της ουρίας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν υψηλότερη συχνότητα στην υποομάδα των i.v./ p.o. διαδοχικά θεραπευόμενων ασθενών.

Συνήθεις: Εξάνθημα αύξηση της γ-GT

Ασυνήθεις: Παραισθήσεις υπερκινητικότητα, σπασμοί, αγγειοδιαστολή, υπόταση, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, κοιλιακές αρρυθμίες, ανωμαλία στην όραση κατά τη διάρκεια αντιδράσεων από το ΚΝΣ (π.χ. ζάλη ή σύγχυση), αύξηση της LDH, αύξηση κρεατινίνης ή ουρίας.

Υπήρξαν μεμονωμένες περιπτώσεις των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη θεραπεία με άλλες φθοροκινολόνες οι οποίες μπορεί πιθανώς να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με RUCELA: παροδική απώλεια οράσεως, διαταραχές ισορροπίας συμπεριλαμβανομένης και της αταξίας, υπερνατρίαση, υπερασβεστιαμία, ουδετεροπενία, αιμόλυση.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν συνιστώνται κάποια ειδικά μέτρα αντιμετώπισης για ακούσια υπερδοσολογία. Πρέπει να ξεκινήσει γενική συμπτωματική αγωγή.

Ταυτόχρονη χορήγηση ενεργού άνθρακα με από του στόματος δόση 400mg

Moxifloxacin ή ενδοφλεβίως, θα μειώσει τη συστηματική διαθεσιμότητα του φαρμάκου περισσότερο από 80% ή 20% αντίστοιχα. Η χρήση του ενεργού άνθρακα, νωρίς, κατά την απορρόφηση μπορεί να είναι χρήσιμη για την αποτροπή υπερβολικής αύξησης στην συστηματική έκθεση στη Moxifloxacin σε περιπτώσεις από του στόματος υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβακτηριακή κινολόνη. Κωδικός ATC J01MA14

Μηχανισμός δράσης

Η Moxifloxacin, έχει in vitro δραστηριότητα έναντι ενός ευρέος φάσματος θετικών κατά gram και αρνητικών κατά gram παθογόνων.

Η βακτηριοκτόνος δράση της Moxifloxacin είναι αποτέλεσμα της αναστολής της τοποϊσομεράσης II (γυράση του DNA) και της τοποϊσομεράσης IV που απαιτούνται για την αναπαραγωγή του βακτηριακού DNA, την αντιγραφή, την επιδιόρθωση και τον ανασυνδυασμό. Φαίνεται ότι το ήμισυ του C8-methoxy, συμβάλλει στην ενισχυμένη δραστηριότητα και τη μειωμένη επιλογή των ανθεκτικών μεταλλαγμένων, των θετικών κατά Gram βακτηρίων σε σύγκριση με το ήμισυ του C8-H. Η παρουσία του ογκώδους υποκατάστατου bicycloamine στη θέση C7, εμποδίζει την ενεργό εκροή, που σχετίζεται με τα Nor A ή τα pmr A γονίδια που εμφανίζονται σε κάποια θετικά κατά Gram βακτήρια.

Έρευνες φαρμακοκινητικής, έδειξαν ότι η Moxifloxacin επιδεικνύει ρυθμό θανάτωσης ανάλογο της συγκέντρωσης. Ελάχιστες μικροβιοκτόνες συγκεντρώσεις (MBC) βρέθηκαν να είναι στο εύρος των ελάχιστων συγκεντρώσεων αναστολής (MIC).

Παρέμβαση σε δοκιμασία καλλιέργειας

Η θεραπεία με Moxifloxacin μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα καλλιέργειας για τα είδη Mycobacterium με καταστολή της μυκοβακτηριακής ανάπτυξης. _

Επιδράσεις στην ανθρώπινη εντερική χλωρίδα

Οι παρακάτω αλλαγές στην εντερική χλωρίδα παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές μετά από χορήγηση Moxifloxacin:

Οι E. coli, Bacillus spp., Enterococci και Klebsiella sp. μειώθηκαν, όπως και τα αναερόβια Bacteroides vulgatus, Bifidobacterium, Eubacterium και Peptostreptococcus.

Υπήρξε αύξηση για τα B.fragilis. Οι αλλαγές αυτές επανήλθαν στο φυσιολογικό εντός

2 εβδομάδων. Δεν υπήρξε επιλογή του *Clostridium difficile* (MIC₉₀ 2mg/l) και της τοξίνης του, υπό τη χορήγηση Moxifloxacin. Η Moxifloxacin δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία του *Clostridium difficile*.

Αντοχή

Ο μηχανισμός των κινολονών, συμπεριλαμβανομένης της Moxifloxacin, διαφέρει από αυτό των μακρολιδών, πενικιλίνων, κεφαλοσπορίνων, αμινογλυκοσίδων ή τετρακυκλίνων. Επομένως, οι μικροοργανισμοί που είναι ανθεκτικοί σε αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να είναι ευαίσθητοι στη Moxifloxacin και σε άλλες κινολόνες. Δεν υπάρχει γνωστή διασταυρούμενη αντοχή ανάμεσα στη Moxifloxacin και σε άλλες κατηγορίες αντιμικροβιακών.

Η *in vitro* αντοχή στη Moxifloxacin αναπτύσσεται αργά μέσω μεταλλάξεων πολλαπλών βαθμίδων. Αντοχή στη Moxifloxacin συμβαίνει *in vitro* σε μια γενική συχνότητα 10⁻⁷ – 10⁻¹⁰ για τα θετικά κατά Gram βακτήρια.

Διασταυρούμενη αντοχή έχει παρατηρηθεί ανάμεσα στη Moxifloxacin και άλλες φθοροκινολόνες έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Τα θετικά κατά Gram βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε άλλες φθοροκινολόνες, μπορεί παρ' όλα αυτά να είναι ευαίσθητα στη Moxifloxacin.

In-vitro στοιχεία ευαισθησίας

EUCAST κλινικά όρια MIC για τη Moxifloxacin (30 Απριλίου 2004):

Οργανισμός	Ευαισθησία	Αντοχή
<i>S.pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>H.influenzae</i> & <i>M.Caramhalis</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Enterobactenaceae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
Όρια μη σχετιζόμενα με είδη*	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l

*Τα μη σχετιζόμενα με είδη όρια έχουν καθοριστεί με βάση τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές των MIC για συγκεκριμένα είδη. Είναι για χρήση μόνο για είδη που δεν τους έχει δοθεί ένα συγκεκριμένο για το είδος τους όριο και δεν είναι για χρήση με είδη όπου κριτήρια επεξηγήσεων παραμένουν υπό καθορισμό (*staphylococcus*, *Streptococcus A,B,C,G* και θετικά κατά Gram αναερόβια).

Τα όρια του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών δεδομένων (Clinical and Laboratory Institute, CLSI) προηγούμενα γνωστό ως NCCLS παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα για έλεγχο MIC (mg/) ή για έλεγχο διάχυσης δίσκου (διάμετρος ζώνης [mm]) χρησιμοποιώντας ένα δίσκο Moxifloxacin 5mg.

Τα όρια MIC και διάχυσης δίσκου του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών δεδομένων (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) (M100-S15, 2005) :

Οργανισμός	Ευαισθησία	Ενδιάμεσος ευαισθησία	Αντοχή
-------------------	-------------------	------------------------------	---------------

RUCELA

<i>S.pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ^a ≥ 18 mm ^b	2mg/l ^a 15-17 mm ^b	≥ 4 mg/l ^a ≤ 14 mm ^b
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 1mg/l ^c ≥ 18 mm ^d	- -	- -
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0.5 mg/l ^e ≥ 24 mm ^f	1 mg/l ^e 21-23 mm ^f	≥ 2 mg/l ^e ≤ 20 mm ^f

^a αυτό το ερμηνευτικό δεδομένο εφαρμόζεται μόνο σε ελέγχους ευαισθησίας με διάλυση ουσίας σε μέσο χρησιμοποιώντας κανονικά ρυθμιζόμενο Mueller-Hinton μέσο (CAMHB) με 2-5% λυόμενο αίμα αλόγου στους 35° C ± 2 βαθμούς για 20-24 ώρες.

^b αυτό το ερμηνευτικό δεδομένο εφαρμόζεται μόνο σε ελέγχους διάχυσης δίσκου με χρήση Mueller-Hinton μέσο με επιπρόσθετο 5% αίμα προβάτου που επωάθηκε σε 5% CO₂ στους 35° C ± 2 βαθμούς για 20-24 ώρες.

^c αυτό το ερμηνευτικό δεδομένο εφαρμόζεται μόνο σε μέσο διάλυσης ελέγχων ευαισθησίας με *Haemophilus influenzae* και *Haemophilus parainfluenzae* χρησιμοποιώντας μέσο ελέγχου *Haemophilus* (HTM) που επωάθηκε σε ατμοσφαιρικό αέρα στους 35° C ± 2 βαθμούς για 20-24 ώρες.

^d αυτό το ερμηνευτικό δεδομένο εφαρμόζεται μόνο σε μέσο διάχυσης ελέγχων με *H. Influenzae* και *H. Parainfluenzae* χρησιμοποιώντας HTM που επωάθηκε σε 5% CO₂ στους 35° C ± 2 βαθμούς για 16-18 ώρες.

^e αυτό το ερμηνευτικό δεδομένο εφαρμόζεται μόνο σε μέσο διάλυσης ελέγχων με CAMHB που επωάθηκε σε ατμοσφαιρικό αέρα στους 33° C – 35° C (να μην υπερβεί τους 35° C) για 16-20 ώρες.

^f αυτό το ερμηνευτικό δεδομένο εφαρμόζεται μόνο σε ελέγχους διάχυσης δίσκου με χρήση Mueller-Hinton μέσο που επωάθηκε σε ατμοσφαιρικό αέρα στους 33° C – 35° C (να μην υπερβεί τους 35° C) για 16-18 ώρες.

Η επίπτωση επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά, για επιλεγμένα είδη και οι τοπικές πληροφορίες για την αντοχή είναι επιθυμητές, ιδιαίτερα για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όπως είναι απαραίτητο, συμβουλή εμπειρογνώμονα θα πρέπει να ζητηθεί όπου η τοπική επίπτωση αντοχής είναι τέτοια, ώστε η χρήση του παράγοντα σε τουλάχιστον κάποιους τύπους μολύνσεων είναι υπό αμφισβήτηση.

Τα συνήθως ευαίσθητα είδη

Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί

*Staphylococcus aureus**

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus agalactiae (Group B)

Streptococcus pyogenes (Group A)*

Streptococcus milleri group (*S. anginosus*, *S.constellatus* & *S.intermedius*)*

Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί

Escherichia coli *

Enterobacter cloacae

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Haemaphysus influenzae*

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae*#

Proteus mirabilis*

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Bacteroides fragilis

Prevotella spp*

«Άλλοι» Μικροοργανισμοί

Chlamydia pneumoniae*

Coxiella burnettii

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae*

Είδη για τα οποία η επίκτητη ανοχή μπορεί να είναι πρόβλημα

Enterococcus faecalis*

Pseudomonas aeruginosa⁺

Κληρονομικά ανθεκτικοί οργανισμοί

Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί

Staphylococcus aureus (ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη)

Enterococcus faecalis* (ανθεκτικοί στη gentamicin)

*η κλινική αποτελεσματικότητα έχει δείξει σε ευαίσθητα απομονωθέντα στελέχη σε εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

#ESBL- producing strains είναι συνήθως ανθεκτικές στις φθοροκινολόνες

⁺ρυθμός ανοχής > 10% στις πιο πολλές Ευρωπαϊκές χώρες.

Σύγκριση των φαρμακοκινητικών/ φαρμακοδυναμικών (PK/PD) αναπληρωματικών παραμέτρων.

Ορισμένες φαρμακοκινητικές/ φαρμακοδυναμικές παράμετροι εμφανίζονται να προβλέπουν την κλινική αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών. Για τις κινολόνες και για ασθενείς για τους οποίους απαιτείται νοσοκομειακή περίθαλψη, η αναλογία AUC/MIC₉₀ (εμβαδόν υπό την καμπύλη/ ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις) μεγαλύτερη από 125 και αναλογία C_{max}/MIC₉₀ μεταξύ 8-10 είναι προγνωστικό για

RUCELA

κλινική ίαση.

Σε ασθενείς που πάσχουν από εξωνοσοκομειακές λοιμώξεις πνευμονιόκοκκου αυτές οι αναπληρωματικές παράμετροι είναι γενικά μικρότερες, δηλαδή AUC/MIC_{90} μεγαλύτερη από 30- 40 είναι προγνωστική για κλινική αποτελεσματικότητα.

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει τις αντίστοιχες PK/PD αναπληρωματικών παραμέτρων για την ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση των 400 mg Moxifloxacin, υπολογισμένη από στοιχεία εφάπαξ δόσης.

Τρόπος χορήγησης	Ενδοφλέβια		Από του στόματος	
Παράμετροι (μέσοι)	AUC/MIC_{90} (h)	C_{max}/MIC_{90} ^{a)}	AUC/ MIC_{90} (h)	C_{max}/MIC_{90}
MIC_{90} 0,125 mg/L	313	32.5	279	23.6
MIC_{90} 0,25 mg/L	156	16.2	140	11.8

a) 1 ώρα έγχυσης

Για παράδειγμα, σε περίπτωση νοσοκομειακής λοίμωξης προκαλούμενης από *Streptococcus pneumoniae* με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση 0,125 mg/l, και υπό θεραπεία με 400 mg Moxifloxacin, οι AUC/MIC και C_{max}/MIC θα είναι τουλάχιστον δύο φορές μεγαλύτερες, από τις απαιτούμενες τιμές των ουδών που είναι προγνωστικές κλινικής αποτελεσματικότητας, ανεξάρτητα από τον τρόπο χορήγησης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και Βιοδιαθεσιμότητα: Μετά από μία εφάπαξ δόση 400 mg ενδοφλεβίως, μίας ώρας έγχυσης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις του πλάσματος, περίπου 4,1 mg/l, παρατηρήθηκαν στο τέλος της έγχυσης, ανταποκρινόμενες σε μέση αύξηση περίπου 26% σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά από του στόματος χορήγηση (3.1 mg/ml). Η τιμή της AUC που είναι περίπου 39mg.h/l μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι μόνο ελαφρώς υψηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε μετά από του στόματος χορήγηση (35mg.h/l) σε συμφωνία με την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, που είναι περίπου 91%.

Σε υγιή άτομα, η μέση μέγιστη και ελάχιστη συγκέντρωση πλάσματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από δόση 400 mg, έγχυση μιας ώρας, εφάπαξ ημερησίως ήταν 4,1-5,9 και 0,43-0,84 mg/l αντίστοιχα, έναντι 3,2 και 0,6mg/l αντίστοιχα, μετά από χορήγηση από του στόματος.

Σε ασθενείς η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος είναι περίπου 4,4 mg/l που παρατηρήθηκε σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Σε μελέτες φάσης I οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος παρατηρήθηκαν σε εθελοντές με χαμηλό βάρος σώματος (όπως οι γυναίκες) και σε ηλικιωμένους

εθελοντές. Αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε κλινικές μελέτες φάσης III. Σε ασθενείς δεν υπάρχει ανάγκη για ρύθμιση δόσης ανάλογα με την ηλικία ή το γένος για την ενδοφλέβια Moxifloxacin.

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική στο εύρος των 50-1200 mg, εφάπαξ από του στόματος δόσεως, μέχρι 600 mg εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσεως και μέχρι 600 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια 10 ημερών.

Υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ της Moxifloxacin C_{max} και επιμήκυνση του QTc η οποία χαρακτηρίζεται από μία σχετικά επίπεδη καμπύλη. Το πιο πιθανό είναι να υπάρχει καθυστέρηση του χρόνου μεταξύ της C_{max} και της μέγιστης τιμής της επιμήκυνσης του QTc.

Κατανομή: Η Moxifloxacin κατανέμεται στους εξωαγγειακούς χώρους ταχέως. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) είναι περίπου 2 l/kg. In vitro και ex vivo πειράματα έδειξαν δέσμευση με πρωτεΐνες περίπου 40-42%, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Η Moxifloxacin δεσμεύεται κυρίως στη λευκωματίνη του ορού.

Οι παρακάτω μέγιστες συγκεντρώσεις (γεωμετρικός μέσος) που παρατηρούνται μετά από ενδοφλέβια (άνω πίνακας) και από του στόματος (κάτω πίνακας) χορήγηση εφάπαξ δόσης 400 mg Moxifloxacin:

Ιστός	Συγκέντρωση (i.v)	Αναλογία θέσεως / πλάσματος (i.v)
Πλάσμα	4.1 mg/l	-
Σάλος	5.0 mg/l	0.82-1.37
Υγρό Φλυκταινών	1.75 ¹ mg/l	1.7 ¹
Διάμεσο υγρό	1.0 ² mg/l	0.8-2.5 ^{2,3}

Ιστός	Συγκέντρωση (p.o)	Αναλογία θέσεως / πλάσματος (i.v)
Πλάσμα	3.1 mg/l	-
Σάλος	3.6 mg/l	0.75-1.3
Υγρό Φλυκταινών	1.6 ¹ mg/l	1.7 ¹
Βρογχικός βλεννογόνο	5.4 mg/kg	1.7-2.1
Κυψελιδικά μακροφάγα	56.7 mg/kg	18.6-70.0
Υγρό επικάλυπτον το επιθύλιο	20.7 mg/l	5-7
Διάμεσο υγρό	1.0 ² mg/l	0.8-1.4 ^{2,3}
¹ 10h μετά τη χορήγηση		
² Αδέσμευτη συγκέντρωση		
³ Από 3 έως 36 h μετά τη δόση		

Μεταβολισμός: Η Moxifloxacin υπόκειται σε βιομετατροπή Φάσης II και αποβάλλεται δια της νεφρικής οδού (περίπου 40%) και των χοληφόρων / κοπράνων

(περίπου 60%) ως αναλλοίωτο φάρμακο καθώς και στη μορφή μιας θειικής ένωσης (M1) και ενός γλυκουρονιδίου (M2). Οι M1 και M2 είναι οι μόνοι μεταβολίτες που έχουν κάποια σημασία για τον άνθρωπο και είναι και οι δύο μικροβιολογικά αδρανείς. Σε κλινικές μελέτες φάσης I και σε in vitro μελέτες δεν παρατηρήθηκαν μεταβολικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, που υπόκεινται σε βιομετατροπή φάσης I, με συμμετοχή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

Δεν υπάρχει ένδειξη οξειδωτικού μεταβολισμού.

Αποβολή: Η Moxifloxacin αποβάλλεται από το πλάσμα με μέση ημιπερίοδο ζωής περίπου 12 ώρες. Η μέση φαινόμενη ολική κάθαρση σώματος μετά από δόση 400 mg κυμαίνεται από 179 έως 246 ml/min. Η νεφρική κάθαρση ανέρχεται σε περίπου 24-53 ml/min, υποδηλώνοντας μερική σωληναριακή επαναρόφηση του φαρμάκου από τα νεφρά.

Μετά τη χορήγηση 400 mg moxifloxacin η ανάκτηση της δόσης(αναλλοίωτο φάρμακο και μεταβολίτες)είναι συνολικά περίπου 96-98% ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Σε συνέχεια από 400 mg ενδοφλέβιας έγχυσης η ανάκτηση αναλλοίωτου φαρμάκου από τα ούρα ήταν περίπου 22% και από τα κόπρανα περίπου 26%. Μετά από 400 mg από του στόματος δόση η ανάκτηση του αναλλοίωτου φαρμάκου από τα ούρα ήταν περίπου 19% και από τα κόπρανα περίπου 25%.

Ταυτόχρονη χορήγηση Moxifloxacin με ρανιτιδίνη ή προβενεκίδη δε μετέβαλε τη νεφρική κάθαρση του μητρικού φαρμάκου.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της Moxifloxacin δεν μεταβάλλονται σημαντικά σε ασθενής με νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης κάθαρσης κρεατινίνης >20ml/min/1,73m²). Όσο ελαττώνεται η νεφρική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη M2 (γλυκουρονικό) αυξάνονται κατά αναλογία έως 2,5 (με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min/1,73 m²). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη χρήση Moxifloxacin σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min/1,73 m² και σε ασθενής υπό αιμοκάθαρση.

Βάση των φαρμακοκινητικών μελετών που διεξήχθησαν σε ασθενής με ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh A, B) δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν διαφορές συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές. Επηρασαμένη ηπατική λειτουργία, συνοδεύτηκε με υψηλή έκθεση στο M1 στο πλάσμα, ενώ έκθεση στο μητρικό φάρμακο ήταν συγκρίσιμη με έκθεση σε υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για την κλινική χρήση της Moxifloxacin σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία .

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Επιδράσεις στο αιμοποιητικό σύστημα (μικρή μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους. Όπως και σε άλλες κινολόνες, παρατηρήθηκε σε αρουραίους, πιθήκους και σκύλους ηπατοτοξικότητα (αυξημένα ηπατικά ένζυμα και κενοδοιοφόρης εκφύλιση). Τοξικότητα του ΚΝΣ εμφανίστηκε στους πιθήκους (σπασμοί). Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο κατόπιν θεραπείας με υψηλές δόσεις Moxifloxacin ή κατόπιν παρατεταμένης θεραπείας.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ενδεικτικά ευρήματα συστηματικής τοξικότητας, περιορίστηκαν σε επιδράσεις στο ΚΝΣ (πιθήκοι 80 mg/kg 50 λεπτά έγχυση: υποδραστηριότητα, σπαστικές κινήσεις και έκκριση σάλου). Αυτές οι επιδράσεις, ήταν πιο έντονες όταν η Moxifloxacin χορηγούνταν με bolus εγχύσεις (45 mg/kg) αλλά δεν παρατηρήθηκαν όταν η Moxifloxacin (40 mg/kg) χορηγούνταν με αργή έγχυση για 50 λεπτά.

Η Moxifloxacin όπως και άλλες κινολόνες ήταν γονοτοξική σε in vitro δοκιμασίες, χρησιμοποιώντας βακτήρια ή κύτταρα θηλαστικών. Επειδή αυτές οι επιδράσεις μπορούν να εξηγηθούν από την αλληλεπίδραση της γυράσης στα βακτήρια και σε -υψηλότερες συγκεντρώσεις- από μία αλληλεπίδραση με την τοποισομεράση II η ουδός συγκέντρωσης για την γονοτοξικότητα μπορεί να προβλεφθεί στα κύτταρα των θηλαστικών. Σε in vivo δοκιμασίες δεν βρέθηκε απόδειξη γονοτοξικότητας παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν πολύ υψηλές δόσεις Moxifloxacin. Έτσι ένα επαρκές όριο ασφάλειας της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο μπορεί να δοθεί. Η Moxifloxacin ήταν μη καρκινογενετική σε μια μελέτη έναρξης προώθησης σε αρουραίους.

Πολλές κινολόνες είναι φωτοδραστικές και μπορούν να προκαλέσουν φωτοτοξικές, φωτομεταλλαξιογόνες και φωτοκαρκινογενετικές επιδράσεις. Σε αντίθεση, η Moxifloxacin έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει φωτοτοξικές και φωτογονοτοξικές ιδιότητες όταν ερευνήθηκε σε περιεκτικά προγράμματα in vitro και in vivo μελετών. Κάτω από τις ίδιες συνθήκες άλλες κινολόνες προκάλεσαν επιδράσεις.

Σε υψηλές συγκεντρώσεις, η Moxifloxacin είναι αναστολέας του καθυστερημένα ρυθμιζόμενου ρεύματος καλίου της καρδιάς και γι' αυτό μπορεί να προκαλέσει επιμηκύνσεις του διαστήματος QT. Τοξικολογικές μελέτες που έγιναν σε σκύλους χρησιμοποιώντας από του στόματος δόσεις ≥ 90 mg/kg, που οδήγησαν σε συγκεντρώσεις πλάσματος ≥ 16 mg/l προκάλεσαν επιμηκύνσεις του διαστήματος QT, αλλά όχι αρρυθμίες. Μόνο, κατόπιν πολύ υψηλής αθροιστικής ενδοφλέβιας χορήγησης δόσεων μεγαλύτερων από 50 φορές από την ανθρώπινη δόση (>300

mg/kg), που οδηγούν σε συγκεντρώσεις πλάσματος ≥ 200 mg/l (περισσότερο από 30 φορές από τα θεραπευτικά επίπεδα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση), εμφανίστηκαν αναστρέψιμες, μη θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της Moxifloxacin σε σκύλους (30 mg/kg εγχυόμενα για πάνω από 15, 30 ή 60 λεπτά) ο βαθμός της επιμήκυνσης του διαστήματος QT εξαρτώνταν σαφώς από το ρυθμό έγχυσης, π.χ. όσο μικρότερη η διάρκεια έγχυσης τόσο πιο έντονη η επιμήκυνση του διαστήματος QT. Δεν παρατηρήθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QT όταν η δόση των 30 mg/kg εγχυόταν για τουλάχιστον 60 λεπτά. Οι κινολόνες είναι γνωστό, ότι προκαλούν βλάβες στους χόνδρους των κυριοτέρων διαρθρωτικών αρθρώσεων ζώων, που δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξή τους. Η χαμηλότερη από του στόματος δόση Moxifloxacin, που προκαλεί τοξικότητα στις αρθρώσεις σε μικρούς στην ηλικία σκύλους, ήταν τετραπλάσια της μέγιστης συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης των 400 mg (υποθέτοντας βάρος σώματος 50kg) σε μια βάση mg/kg, με συγκεντρώσεις πλάσματος δύο ή τρεις φορές υψηλότερες από αυτή στη μέγιστη θεραπευτική δόση.

Δοκιμασίες τοξικότητας σε αρουραίους και πιθήκους (επαναλαμβανόμενη χορήγηση έως 6 μήνες) δεν αποκάλυψε ένδειξη σχετική με οφθαλμοτοξικό κίνδυνο. Σε σκύλους, υψηλές από του στόματος δόσεις (≥ 60 mg/kg) που οδήγησαν σε συγκεντρώσεις πλάσματος ≥ 20 mg/l, προκάλεσαν μεταβολές στο ηλεκτροχοριοειδογράφημα και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ατροφία του αμφιβληστροειδή χιτώνα.

Μελέτες αναπαραγωγής, που διενεργήθηκαν με αρουραίους, πιθήκους και κονίκλους έδειξαν, ότι η Moxifloxacin διαπερνά τον πλακούντα. Μελέτες στους αρουραίους (p.o & i.v.) και πιθήκους (p.o), δεν έδειξαν ενδείξεις τερατογέννεσης ή διαταραχές της γονιμότητας μετά τη χορήγηση Moxifloxacin. Ένα ελαφρώς αυξημένο ενδεχόμενο δυσμορφιών των σπονδύλων και των πλευρών, παρατηρήθηκε σε έμβρυα κονίκλων αλλά μόνο σε δόση 20 mg/kg i.v., η οποία ήταν σχετιζόμενη με σοβαρή μητρική τοξικότητα. Υπήρξε αύξηση στις αποβολές στους πιθήκους και στους κονίκλους, σε ανθρώπινες θεραπευτικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Σε αρουραίους, μειωμένα βάρη σε έμβρυα, αυξημένες προ του τοκετού αποβολές και ελαφρά αυξημένη διάρκεια κύησης στην αυτοματική δραστηριότητα ορισμένων αρσενικών και θηλυκών νεογνών παρατηρήθηκε σε δόσεις, που ήταν 63 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε βάση mg/kg, σε συγκεντρώσεις πλάσματος στο εύρος των ανθρώπινων θεραπευτικών δόσεων.

Σε μια τοπική μελέτη ανεκτικότητας που διενεργήθηκε σε σκύλους, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις τοπικής μη ανεκτικότητας, όταν η Moxifloxacin χορηγήθηκε ενδοφλεβίως. Κατόπιν ενδαρτηριακής χορήγησης παρατηρήθηκαν,

φλεγμονές, αλλοιώσεις, αφορούσες τους περιαρτηριακούς μαλακούς ιστούς, υποδεικνύοντας ότι η ενδοαρτηριακή χορήγηση της Moxifloxacin πρέπει να αποφεύγεται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium chloride, Hydrochloric acid 1N, Sodium hydroxide 2N, Water for injection.

Το διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση (250ml) περιέχει 34 mmol sodium.

6.2 Ασυμβατότητες

Τα ακόλουθα διαλύματα ήταν μη συμβατά με το διάλυμα Moxifloxacin για έγχυση:

Sodium chloride 10% και 20% διαλύματα.

Sodium bicarbonate 4,2% και 8,4% διαλύματα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Χρόνος ζωής του ετοιμού προϊόντος: 36 μήνες

Χρησιμοποιείστε αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα.

Χρόνος ζωής μετά τη διάτρηση του ελαστικού πώματος εισχώρησης : (βλ. 6.6).

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση

Να μην ψύχεται ή καταψύχεται. Σε συνθήκες φύλαξης χαμηλής θερμοκρασίας μπορεί να δημιουργηθεί ίζημα το οποίο θα επαναδιαλυθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Να διατηρείται στον αρχικό περιέκτη.

6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Το προϊόν συσκευάζεται σε γυάλινη ή πλαστική, άχρωμη φιάλη των 250 ml κλεισμένη με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτανόλη. Η φιάλη φέρει ετικέτα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. Κάθε κουτί από χαρτόνι περιέχει 1, 5 ή 12 φιάλες, που συνοδεύονται από 1 οδηγία χρήσης.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Οι ακόλουθες ταυτόχρονες εγχύσεις βρέθηκε να είναι συμβατές με το RUCELA 400 mg διάλυμα προς έγχυση: Water for injections, Sodium chloride 0,9%, Sodium chloride 1 molar, Glucose 5%/ 10%/ 40%, Xylitol 20%, Ringer's solution &

RUCELA

Compound sodium lactate solution (Hartmann's solution, Ringer's lactate solution).

Το διάλυμα για έγχυση RUCELA δεν πρέπει να εγχύεται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα. Να μην χρησιμοποιείται εάν υπάρχουν ορατά σημάδια ή αν το διάλυμα είναι θολό. Σε συνθήκες φύλαξης χαμηλής θερμοκρασίας μπορεί να δημιουργηθεί ίζημα το οποίο θα επαναδιαλυθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Για το λόγο αυτό συνίσταται να μην αποθηκεύεται το διάλυμα προς έγχυση σε ψυγείο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

70142/7-10-2009