

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MOXIFALON T 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400mg μοξιφλοξασίνη (ως υδροχλωρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ.παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά ή υπόλευκα επιμήκη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένο το “S9” στην μια πλευρά και χωρίς χαραγή από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MOXIFALON T ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω προκαλούμενες από βακτήρια ευαίσθητα στη μοξιφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.4, 4.8 και 5.1). Η μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν θεωρείται ακατάλληλη η χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων που συνήθως συνιστώνται για την αρχική θεραπεία αυτών των λοιμώξεων ή όταν αυτές έχουν αποτύχει:

- Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (επαρκώς διαγνωσμένη)
- Οξείες παροξυσμοί της χρόνιας βρογχίτιδας (επαρκώς διαγνωσμένη)
- Πνευμονία της κοινότητας εκτός σοβαρών περιπτώσεων
- Ήπια έως μέτρια φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (δηλαδή λοιμώξεις της ανώτερου γεννητικής οδού της γυναίκας, συμπεριλαμβανομένων της σαλπινγίτιδας και της ενδομητρίτιδας), χωρίς συσχετιζόμενο σαλπινγο-ωθηκικό ή πυελικό απόστημα.

Το MOXIFALON T, δεν συνιστάται για χρήση σε μονοθεραπεία ήπιας έως μέτριας πυελικής φλεγμονώδους νόσου αλλά θα πρέπει να δίνεται σε συνδυασμό με άλλο κατάλληλο αντιβακτηριδιακό παράγοντα (π.χ. κεφαλοσπορίνη) λόγω της αυξανόμενης αντοχής της *Neisseria gonorrhoeae* στη μοξιφλοξασίνη, εκτός και αν η ανθεκτική στη μοξιφλοξασίνη *Neisseria gonorrhoeae* μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παρ. 4.4 & 5.1)

Το MOXIFALON T μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να ολοκληρωθεί η θεραπεία σε ασθενείς που έχουν δείξει βελτίωση κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας με το ενδοφλέβιο διάλυμα για έγχυση μοξιφλοξασίνης στις παρακάτω ενδείξεις:

- Πνευμονία της κοινότητας
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των δερματικών δομών

Το MOXIFALON T δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν αρχική θεραπεία σε κανένα τύπο λοιμώξεων του δέρματος και των δερματικών δομών ή σε σοβαρή πνευμονία της κοινότητας.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία (ενήλικες)

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 400mg εφάπαξ ημερησίως.

Νεφρική / Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια διύλιση δηλαδή σε αιμοδιύλιση και σε συνεχή περιτοναϊκή διύλιση σε περιπατητικούς ασθενείς (βλ.παρ. 5.2 για περισσότερες λεπτομέρειες).

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

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για τους ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μοξιφλοξασίνη αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους (< 18 ετών). Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μοξιφλοξασίνης στα παιδιά και τους εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο, με αρκετό υγρό και μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα των γευμάτων.

Διάρκεια της θεραπείας

Το MOXIFALON T θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τα παρακάτω χρονικά διαστήματα θεραπείας:

- Οξεία παρόξυνση της χρόνιας βρογχίτιδας : 5-10 ημέρες
- Πνευμονία της κοινότητας : 10 ημέρες
- Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα: 7 ημέρες
- Ήπια έως μέτρια φλεγμονώδης νόσος της πυέλου : 14 ημέρες

Η μοξιφλοξασίνη έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές για θεραπεία διάρκειας έως και 14 ημέρες.

Διαδοχική (ενδοφλέβια ακολουθούμενη από στόματος) θεραπεία

Στις κλινικές μελέτες με διαδοχική θεραπεία οι περισσότεροι ασθενείς μετέβησαν από την ενδοφλέβια στην από στόματος θεραπεία μέσα σε 4 ημέρες (πνευμονία της κοινότητας) ή 6 ημέρες (επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των δερματικών δομών). Η συνολική συνιστώμενη διάρκεια της ενδοφλέβιας και της από στόματος θεραπείας είναι 7 – 14 ημέρες για την πνευμονία της κοινότητας και 7-21 ημέρες για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των δερματικών δομών. Δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση (400mg εφάπαξ ημερησίως) και η διάρκεια της θεραπείας για την ένδειξη που χορηγείται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη μοξιφλοξασίνη, σε άλλες κινολόνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.
- Ασθενείς με ιστορικό πάθησης/διαταραχής των τενόντων, 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 μοξιφλοξασίνη. Επομένως, για λόγους που σχετίζονται με την ασφάλεια κατά τη χορήγηση του φαρμάκου, η μοξιφλοξασίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

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

Η μοξιφλοξασίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT (βλ. επίσης παράγραφο 4.5.)

Λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων, η μοξιφλοξασίνη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C) και σε ασθενείς με αύξηση των τρανσαμινασών > 5 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο αορτικού ανευρύσματος και διαχωρισμού της αορτής μετά τη λήψη φθοριοκινολονών, ιδίως στον γηραιότερο πληθυσμό.

Συνεπώς, οι φθοριοκινολόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και αφού πρώτα εξεταστούν άλλες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό ανευρύσματος ή για τους ασθενείς που έχουν διαγνωσμένο προϋπάρχον αορτικό ανεύρυσμα και/ή διαχωρισμό της αορτής ή παρουσιάζουν άλλους παράγοντες κινδύνου ή παθήσεις προδιάθεσης για αορτικό ανεύρυσμα και διαχωρισμό της αορτής (π.χ. σύνδρομο Marfan, αγγειακό σύνδρομο Ehlers-Danlos, αρτηριίτιδα Takayasu, γιγαντοκυτταρική αρτηριίτιδα, νόσο του Behcet, υπέρταση, γνωστή αθηροσκλήρωση).

Σε περίπτωση αιφνίδιου πόνου στην κοιλιά, στο στήθος ή στη ράχη, οι ασθενείς συνιστάται να προσέρχονται στα επείγοντα περιστατικά και να συμβουλευονται άμεσα γιατρό.

Το όφελος από την αγωγή με μοξιφλοξασίνη, ειδικά σε λοιμώξεις χαμηλού βαθμού σοβαρότητας, θα πρέπει να σταθμιστεί σε σχέση με τις πληροφορίες που περιέχονται στην παράγραφο προειδοποιήσεων και προφυλάξεων.

Επιμήκυνση του διαστήματος QTc και κλινικές καταστάσεις που πιθανώς να σχετίζονται με επιμήκυνση του QTc.

Έχει δειχθεί, ότι η μοξιφλοξασίνη, επιμηκύνει το διάστημα QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ορισμένων ασθενών. Στην ανάλυση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων, που ελήφθησαν στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών, η επιμήκυνση του διαστήματος QTc με τη μοξιφλοξασίνη ήταν 6msec ± 26 msec, 1.4% συγκριτικά με τις αρχικές τιμές. Λόγω του ότι οι γυναίκες έχουν την τάση να εμφανίζουν ένα μεγαλύτερο αρχικό διάστημα QTc συγκριτικά με τους άνδρες, μπορεί να είναι πιο ευαίσθητες σε φάρμακα που επιμηκύνουν το διάστημα QTc. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί επίσης να είναι πιο επιρρεπείς σε προκαλούμενες από φάρμακα επιδράσεις στο διάστημα QTc.

Φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να μειώσει τα επίπεδα καλίου, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν μοξιφλοξασίνη (δείτε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που εμφανίζουν προαρρυθμικές καταστάσεις (ιδιαίτερα σε γυναίκες και ηλικιωμένους ασθενείς), όπως η οξεία

ισχαιμία του μυοκαρδίου ή επιμήκυνση του QT καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών, (συμπεριλαμβανομένης της δίκην ριπιδίου κοιλιακής ταχυκαρδίας-torsade de pointes) και καρδιακής ανακοπής (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Το μέγεθος της επιμήκυνσης του QT μπορεί να αυξηθεί με αυξανόμενες συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Επομένως, η συνιστώμενη δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται.

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

Υπερευαισθησία / αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί κατά την πρώτη χορήγηση φθοριοκινολονών, συμπεριλαμβανομένης και της μοξιφλοξασίνης, υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορούν να εξελιχθούν σε απειλητικό για τη ζωή σόκ, ακόμη και μετά την πρώτη χορήγηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να διακόπτεται και η κατάλληλη θεραπεία (π.χ. θεραπεία για το σόκ) θα πρέπει να εφαρμόζεται.

Σοβαρές ηπατικές δυσλειτουργίες

Έχουν αναφερθεί με τη μοξιφλοξασίνη περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας που δυνητικά εξελίσσονται σε ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να επικοινωνούν με το γιατρό τους προτού συνεχίσουν τη θεραπεία εάν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα κεραυνοβόλου ηπατικής νόσου όπως ταχέως εξελισσόμενη ασθένεια σχετιζόμενη με ίκτερο, σκούρα ούρα, τάση αιμορραγίας ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακοί έλεγχοι/ διερεύνηση της ηπατικής λειτουργίας σε περιπτώσεις, όπου υπάρχουν ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας.

Σοβαρές φυσαλιδώδεις δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί με τη μοξιφλοξασίνη περιπτώσεις φυσαλιδωδών δερματικών αντιδράσεων όπως το σύνδρομο Stevens – Johnson ή η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να επικοινωνούν με το γιατρό τους άμεσα, προτού συνεχίσουν τη θεραπεία εάν παρουσιάσουν αντιδράσεις του δέρματος και / ή των βλεννογόνων.

Ασθενείς με προδιάθεση για σπασμούς

Οι κινολόνες είναι γνωστό ότι προκαλούν σπασμούς. Η χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές του ΚΝΣ ή όταν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να προδιαθέτουν σε σπασμούς ή να μειώνουν την ουδό εμφάνισης σπασμών. Σε περίπτωση σπασμών, η θεραπεία με τη μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει εφαρμογή των κατάλληλων μέτρων.

Περιφερική νευροπάθεια

Έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κινολόνες συμπεριλαμβανομένης της μοξιφλοξασίνης, περιπτώσεις αισθητικής ή αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας που καταλήγουν σε παραισθησίες, υπαισθησίες, δυσαισθησίες ή αδυναμία. Ασθενείς σε θεραπεία με μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να συμβουλευονται να ενημερώνουν το γιατρό τους προτού συνεχίσουν τη θεραπεία εάν αναπτυχθούν τα συμπτώματα της νευροπάθειας όπως πόνος, καύσος, μυρμηκίαση, αιμαδία, ή αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Ψυχιατρικές αντιδράσεις

Μπορεί να παρουσιαστούν ψυχιατρικές αντιδράσεις ακόμα και μετά την πρώτη χορήγηση κινολονών συμπεριλαμβανομένης της μοξιφλοξασίνης. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις η κατάθλιψη και οι ψυχωτικές αντιδράσεις έχουν εξελιχθεί σε αυτοκτονικές σκέψεις και αυτοτραυματική συμπεριφορά

όπως απόπειρες αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που ο ασθενής αναπτύξει τέτοιες αντιδράσεις, η μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να διακοπεί και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα μέτρα. Συνιστάται προσοχή εάν η μοξιφλοξασίνη πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε ψυχωτικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικής νόσου.

Διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά συμπερ. κολίτιδας

Έχει αναφερθεί διάρροια σχετιζόμενη με αντιβιοτικά (AAD) και κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά (AAC), συμπεριλαμβανομένης της ψευδομεβρανώδους κολίτιδας και διάρροιας σχετιζόμενης με *Clostridium difficile*, σε συσχέτιση με τη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος συμπεριλαμβανομένης της μοξιφλοξασίνης και μπορεί να κυμαίνεται σε σοβαρότητα από ήπια διάρροια μέχρι θανατηφόρα κολίτιδα. Επομένως, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση αυτή σε ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσσουν σοβαρή διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χρήση της μοξιφλοξασίνης. Σε περιπτώσεις υποψίας ή επιβεβαιωμένης διάρροιας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά ή κολίτιδας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά, η τρέχουσα θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μοξιφλοξασίνης, θα πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται αμέσως επαρκή θεραπευτικά μέτρα. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης. Φάρμακα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό αντενδείκνυνται σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή διάρροια.

Ασθενείς με μυασθένεια gravis

Η μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μυασθένεια gravis διότι μπορεί να επιδεινωθούν τα συμπτώματα.

Φλεγμονή των τενόντων, ρήξη των τενόντων

Με τη θεραπεία με κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της μοξιφλοξασίνης, μπορεί να παρουσιαστεί φλεγμονή και ρήξη τένοντα (ιδιαίτερα του Αχίλλειου τένοντα), ενίοτε αμφοτερόπλευρη ακόμη και μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη της θεραπείας και έχει αναφερθεί μέχρι και μετά την πάροδο αρκετών μηνών από τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος τενοντίτιδας και ρήξης του τένοντα είναι αυξημένος 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 μοξιφλοξασίνη, να ξεκουράσουν το προσβεβλημένο μέλος (-η) και να συμβουλευτούν το γιατρό τους αμέσως ώστε να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία (π.χ. ακινητοποίηση) για τον προσβεβλημένο τένοντα (δείτε παραγράφους 4.3 και 4.8).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με νεφρικές διαταραχές θα πρέπει να κάνουν χρήση της μοξιφλοξασίνης με προσοχή αν δεν μπορούν να διατηρήσουν μια επαρκή λήψη υγρών, λόγω του ότι η αφυδάτωση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας.

Οπτικές διαταραχές

Εάν επηρεασθεί η όραση ή παρουσιαστούν άλλες επιδράσεις στα μάτια, θα πρέπει να ζητηθεί άμεσα η εκτίμηση από οφθαλμίατρο (δείτε παραγράφους 4.7 και 4.8).

Δυσγλυκαιμία

Όπως και με όλες τις φθοριοκινολόνες, έχουν αναφερθεί με τη μοξιφλοξασίνη διαταραχές στη γλυκόζη του αίματος συμπεριλαμβανομένης της υπογλυκαιμίας και της υπεργλυκαιμίας. Σε ασθενείς που θεραπεύονται με μοξιφλοξασίνη, δυσγλυκαιμία εμφάνισαν κυρίως ηλικιωμένοι διαβητικοί ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με από στόματος υπογλυκαιμικό παράγοντα (π.χ. σουλφονουρία) ή με ινσουλίνη. Σε διαβητικούς ασθενείς συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα (δείτε παράγραφο 4.8).

Πρόληψη αντιδράσεων φωτοευαισθησίας

Οι κινολόνες, έχουν δείξει, ότι προκαλούν αντιδράσεις φωτοευαισθησίας σε ασθενείς. Εντούτοις, μελέτες έχουν δείξει ότι η μοξιφλοξασίνη έχει μικρότερο κίνδυνο να προκαλέσει φωτοευαισθησία. Ωστόσο 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 μοξιφλοξασίνη.

Ασθενείς με έλλειψη αφυδρογονάσης της 6-Φωσφορικής Γλυκόζης

Ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ή επιβεβαιωμένη έλλειψη αφυδρογονάσης της 6-Φωσφορικής Γλυκόζης είναι επιρρεπείς σε αιμολυτικές αντιδράσεις, όταν θεραπεύονται με κινολόνες. Επομένως, η μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο της πυέλου

Σε ασθενείς με επιπλεγμένη φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (π.χ. συσχετιζόμενη με σαλπινγγο-ωοθηκικό ή πυελικό απόστημα), για την οποία κρίνεται απαραίτητη η ενδοφλέβια θεραπεία, δε συνιστάται θεραπεία με Moxifalον T 400mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου μπορεί να προκληθεί από ανθεκτική στις φθοριοκινολόνες *Neisseria gonorrhoeae*. Συνεπώς σε τέτοιες περιπτώσεις η εμπειρική χορήγηση μοξιφλοξασίνης θα πρέπει να συνοδεύεται με κάποιο άλλο κατάλληλο αντιβιοτικό (π.χ. κεφαλοσπορίνη) εκτός εάν μπορεί να αποκλεισθεί η ανθεκτική στη μοξιφλοξασίνη *Neisseria gonorrhoeae*. Εάν δεν επιτευχθεί κλινική βελτίωση μετά από 3 ημέρες θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να επανεξετάζεται.

Ασθενείς με ιδιαίτερες λοιμώξεις του δέρματος και των δερματικών δομών

Η κλινική αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας θεραπείας με μοξιφλοξασίνη στις λοιμώξεις των σοβαρών εγκαυμάτων, στην περιτονίτιδα και στις λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού με οστεομυελίτιδα δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παρεμβολή σε βιολογικές εξετάσεις

Η θεραπεία με μοξιφλοξασίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει με την καλλιέργεια *Mycobacterium spp.* καταστέλλοντας τη μυκοβακτηριακή ανάπτυξη προκαλώντας ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε δείγματα που έχουν ληφθεί από ασθενείς κατά την περίοδο που λάμβαναν μοξιφλοξασίνη.

Ασθενείς με λοιμώξεις από MRSA

Η μοξιφλοξασίνη δεν συνιστάται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από MRSA. Σε περίπτωση υποψίας ή επιβεβαιωμένης λοίμωξης λόγω MRSA θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με τον κατάλληλο αντιβακτηριακό παράγοντα (δείτε παράγραφο 5.1)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στις αρθρώσεις των νεαρών ζώων (βλ. παράγραφο 5.3), αντενδείκνυται η χρήση της μοξιφλοξασίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Αθροιστική επίδραση στην επιμήκυνση του διαστήματος QT από τη μοξιφλοξασίνη και άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να επιμηκύνουν το διάστημα QTc δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Αυτή η επίδραση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes). Επομένως η συγχορήγηση της μοξιφλοξασίνης με κάποιο από τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυται (βλ. επίσης παράγραφο 4.3):

- αντιαρρυθμικά τύπου IA (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δυσοπυραμίδη)
- αντιαρρυθμικά τύπου III (π.χ. αμοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, μπουτιλίδη)
- αντιψυχωσικά (π.χ. φαινοθειαζίνες, πιμοζίδη, σερτινδόλη, αλοπεριδόλη, σουλτοπρίδη)
- τρικυκλικούς αντικαταθλιπτικούς παράγοντες
- ορισμένα αντιμικροβιακά (σακουΐναβίρη, σπάρφλοξασίνη, ΕΦ ερυθρομυκίνη, πενταμιδίνη, ανθελονοσιακά, ιδιαίτερα αλοφαντρίνη)
- ορισμένα αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη)
- άλλα (σιζαπρίδη, ΕΦ βινκαμίνη, βεπριδίλη, διφεμανίλη).

Η χρήση της μοξιφλοξασίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να μειώσει τα επίπεδα καλίου (π.χ. διουρητικά της αγκύλης και θειαζιδικά διουρητικά, καθαρτικά και κλύσματα [υψηλών δόσεων], κορτικοστεροειδή, αμφοτερισίνη Β) ή φαρμακευτική αγωγή που σχετίζεται με κλινικά σημαντική βραδυκαρδία.

Ένα διάστημα περίπου 6 ωρών θα πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ της χορήγησης παραγόντων, που περιέχουν δισθενή ή τρισθενή κατίοντα (π.χ. αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο ή αργίλιο, δισκία διδανοσίνης, σουκραλάτη και παράγοντες που περιέχουν σίδηρο ή ψευδάργυρο) και της χορήγησης μοξιφλοξασίνης.

Ταυτόχρονη χορήγηση ενεργού άνθρακα με από του στόματος δόση 400mg μοξιφλοξασίνης, οδηγεί σε μια εξεσημασμένη παρεμπόδιση της απορρόφησης του φαρμάκου και σε μια μειωμένη συστηματική διαθεσιμότητα του φαρμάκου περισσότερο από 80%. Επομένως η ταυτόχρονη χρήση των δύο αυτών φαρμάκων δε συνιστάται (εκτός από περιπτώσεις υπερδοσολογίας, βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε υγιείς εθελοντές η μοξιφλοξασίνη αύξησε τη C_{max} της διγοξίνης περίπου κατά 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 από του στόματος μοξιφλοξασίνης με γλιβενκλαμίδη είχε ως αποτέλεσμα μείωση περίπου 21% στις μέγιστες συγκεντρώσεις γλιβενκλαμίδης πλάσματος. Ο συνδυασμός γλιβενκλαμίδης και μοξιφλοξασίνης θεωρητικά θα μπορούσε να οδηγήσει σε ήπια και παροδική υπεργλυκαιμία. Εντούτοις, οι παρατηρούμενες φαρμακοκινητικές μεταβολές για τη γλιβενκλαμίδη δεν επέφεραν αλλαγές στις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους (σάκχαρο αίματος, ινσουλίνη). Επομένως δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σχετιζόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ της μοξιφλοξασίνης και της γλιβενκλαμίδης.

Αλλαγές του INR

Ένας μεγάλος αριθμός περιστατικών, που δείχνει αύξηση στη δραστηριότητα των από στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτικά, ιδιαίτερα φθοριοκινολόνες, μακρολίδες, τετρακυκλίνες, κοτριμοξαζόλη και κάποιες κεφαλοσπορίνες. Οι λοιμώξεις και οι φλεγμονώδεις καταστάσεις, η ηλικία και η γενική κατάσταση του ασθενή, εμφανίζονται να είναι παράγοντες κινδύνου. Υπο 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 των αντιπηκτικών θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα.

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι δεν υπήρξαν αλληλεπιδράσεις μετά από ταυτόχρονη χορήγηση μοξιφλοξασίνης με: ρανιτιδίνη, προβενεκίδη, από του στόματος αντισυλληπτικά, συμπληρώματα ασβεστίου, παρεντερικά χορηγούμενη μορφίνη, θεοφυλλίνη, κυκλοσπορίνη ή ιτρακοναζόλη.

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

Αλληλεπίδραση με την τροφή

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια της μοξιφλοξασίνης σε ανθρώπους κατά την κύηση δεν έχει διερευνηθεί. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Λόγω του πειραματικά διαπιστωθέντος κινδύνου βλάβης από φθοριοκινολόνες στους χόνδρους των αρθρώσεων που φέρουν το βάρος του σώματος σε νεαρά ζώα, στα οποία δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξή τους και των αναστρέψιμων βλαβών στις αρθρώσεις που έχουν περιγραφεί σε παιδιά που έχουν λάβει ορισμένες φθοριοκινολόνες, δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται η μοξιφλοξασίνη σε εγκύους γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε γυναίκες που θηλάζουν ή σε γαλουχία. Προκλινικά στοιχεία έδειξαν, ότι μικρές ποσότητες μοξιφλοξασίνης απεκκρίνονται στο γάλα. Λόγω έλλειψης δεδομένων από ανθρώπους και λόγω του πειραματικά διαπιστωθέντος κινδύνου βλάβης από φθοριοκινολόνες στους χόνδρους των αρθρώσεων που φέρουν το βάρος του σώματος σε ζώα, στα οποία δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξή τους, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μοξιφλοξασίνη (δείτε την παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν δυσλειτουργία στη γονιμότητα (δείτε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τα αποτελέσματα της μοξιφλοξασίνης στην ικανότητα οδήγησης ή του χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι φθοριοκινολόνες συμπεριλαμβανομένης της μοξιφλοξασίνης μπορεί να επιφέρουν βλάβη στην ικανότητα του ασθενή να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές, λόγω των αντιδράσεων από το ΚΝΣ (π.χ. ζάλη, οξεία παροδική απώλεια όρασης, βλ. παράγραφο 4.8) ή οξεία και μικρής διάρκειας απώλεια συνείδησης (συγκοπή, βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία, να διαπιστώνουν την αντίδρασή τους στο φάρμακο, προτού οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται σε όλες τις κλινικές μελέτες με μοξιφλοξασίνη 400mg (από του στόματος και διαδοχικής θεραπείας) ταξινομούνται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας:

Εκτός από τη ναυτία και τη διάρροια όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε συχνότητες κάτω από το 3%.

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής:

- συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$)

- σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$)
- πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$)

Κατηγορία οργάνου συστήματος (MedDRA)	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Επιλοιμώξεις λόγω ανθεκτικών βακτηρίων ή μυκήτων π.χ. στοματική και κολπική καντιντίαση			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		Αναιμία Λευκοπενία(ες) Ουδετεροπενία Θρομβοκυτοπενία Θρομβοκυταραιμία Ηωσινοφιλία στο αίμα Επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης/ αύξηση του INR		Αύξηση των επιπέδων προθρομβίνης/ μείωση του INR Ακκοκιοκυταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αλλεργική αντίδραση (βλ.παράγραφο 4.4)	Αναφυλαξία συμπερ. πολύ σπάνια απειλητικό για τη ζωή σοκ (βλ.παράγραφο 4.4) Αλλεργικό οίδημα / αγγειοοίδημα (συμπερ. οίδημα του λάρυγγα, πιθανώς απειλητικό για τη ζωή, βλ. παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερλιπιδαιμία	Υπεργλυκαιμία Υπερουριχαιμία	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αγχώδεις αντιδράσεις Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα / ταραχή	Συναισθηματική αστάθεια Κατάθλιψη (σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να	Αποπροσωποποίηση Ψυχωσική αντίδραση (μπορεί να κορυφωθεί σε αυτοτραυματική

			κορυφωθεί σε αυτοτραυματική συμπεριφορά, όπως αυτοκτονικό ιδεασμό/σκέψεις, ή απόπειρες αυτοκτονίας, βλ. παράγραφο 4.4)	συμπεριφορά, όπως αυτοκτονικό ιδεασμό/σκέψεις, ή απόπειρες αυτοκτονίας, δείτε παράγραφο 4.4)
			ψευδαισθήσεις	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη	Παρ- και Δυσαισθησία Διαταραχή της γεύσης (συμπερ. αγευσία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις) Σύγχυση και αποπροσανατολισμός Διαταραχή ύπνου (κυρίως αϋπνία) Τρόμος Ίλιγγος Υπνηλία	Υπαισθησία Διαταραχές όσφρησης (συμπερ. ανοσμία) Αφύσικα όνειρα Διαταραχή συντονισμού (συμπ. διαταραχών στο βάδισμα, ιδιαίτερα λόγω ζάλης ή ιλίγγου) Σπασμοί συμπ. κρίσεων grand mal (βλ. παράγραφο 4.4) Διαταραχή της προσοχής Διαταραχές της ομιλίας Αμνησία Περιφερική νευροπάθεια και πολυνευροπάθεια	Υπεραισθησία
Διαταραχές των οφθαλμών		Διαταραχές της όρασης συμπ. διπλωπία και θολή όραση (ιδιαίτερα κατά την		Παροδική απώλεια της όρασης (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των αντιδράσεων του

		διάρκεια των αντιδράσεων του ΚΝΣ, δείτε παράγραφο 4.4)		ΚΝΣ, δείτε παραγράφους 4.4 και 4.7)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοή Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας συμπερ. κώφωσης (συνήθως αναστρέψιμη)	
Καρδιακές διαταραχές	Επιμήκυνση του διαστήματος QT σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)	Επιμήκυνση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4) Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία Κολπική μαρμαρυγή Στηθάγχη	Κοιλιακές ταχυαρρυθμίες Συγκοπή (δηλ. οξεία και μικρής διάρκειας απώλεια συνείδησης)	Απροσδιόριστες αρρυθμίες Δίκην ριπιδίου κοιλιακή ταχυκαρδία (torsade de points βλ. παραγραφο 4.4) Καρδιακή ανακοπή (βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές		Αγγειοδιαστολή	Υπέρταση Υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια (συμπερ. ασθματικών καταστάσεων)		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία Έμετος Γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι Διάρροια	Μείωση της όρεξης και της λήψης τροφής Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Μετεωρισμός Γαστρίτις Αύξηση της αμυλάσης	Δυσφαγία Στοματίτις Κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά (συμπερ. της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδεόμενη με επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή, βλ. παράγραφο	

			4.4)	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση των τρανσαμινασών	<p>Ηπατική δυσλειτουργία (συμπερ. αύξησης της LDH)</p> <p>Αύξηση της χολερυθρίνης</p> <p>Αύξηση της γ-GT</p> <p>Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος</p>	<p>Ίκτερος</p> <p>Ηπατίτιδα (κυρίως χολοστατική)</p>	Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα που πιθανώς να οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια απειλητική για τη ζωή (συμπερ. θανατηφόρων περιπτώσεων, βλ. παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		<p>Κνησμός</p> <p>Εξάνθημα</p> <p>Κνίδωση</p> <p>Ξηροδερμία</p>		Φυσαλιδώδεις δερματικές αντιδράσεις τύπου συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (πιθανώς απειλητική για τη ζωή, βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		<p>Αρθραλγία</p> <p>Μυαλγία</p>	<p>Τενοντίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)</p> <p>Κράμπες των μυών</p> <p>Μυϊκή σύσπαση</p> <p>Μυϊκή αδυναμία</p>	<p>Ρήξη των τενόντων (βλ. παράγραφο 4.4)</p> <p>Αρθρίτιδα</p> <p>Μυϊκή δυσκαμψία</p> <p>Παρόξυνση των συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis (βλ. παράγραφο 4.4)</p>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αφυδάτωση	<p>Νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αύξησης του αζώτου ουρίας (BUN) και της κρεατινίνης)</p> <p>Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)</p>	

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αίσθημα αδυναμίας (κυρίως ασθένεια ή κόπωση) Επώδυνες καταστάσεις (συμπερ. πόνου στην πλάτη, στο στήθος, στην πυελική χώρα και στα άκρα) Εφίδρωση	Οίδημα	
--	--	---	--------	--

Υπήρξαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη θεραπεία με άλλες φθοριοκινολόνες οι οποίες μπορεί πιθανώς να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μοξιφλοξασίνη: υπερνατρίαζία, υπερασβεστιαζία, αιμολυτική αναιμία, ραβδομυόλυση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας (βλ.παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Για την Ελλάδα:

μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +3021 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Για την Κύπρο:

στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, Φαξ: + 357 22608649
www.moh.phs.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν συνιστώνται κάποια ειδικά μέτρα αντιμετώπισης για ακούσια υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική αγωγή.

Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG) λόγω της πιθανότητας επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Ταυτόχρονη χορήγηση ενεργού άνθρακα με από του στόματος δόση 400mg μοξιφλοξασίνης, θα μειώσει τη συστηματική διαθεσιμότητα του φαρμάκου περισσότερο από 80%. Η χρήση του ενεργού άνθρακα, νωρίς κατά την απορρόφηση μπορεί να είναι χρήσιμη για την αποτροπή υπερβολικής αύξησης της συστηματικής έκθεσης στη μοξιφλοξασίνη σε περιπτώσεις από του στόματος υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακές κινολόνες, Φθοριοκινολόνες
Κωδικός ATC: J01 MA 14

Μηχανισμός δράσης

Η μοξιφλοξασίνη έχει *in vitro* δραστηριότητα έναντι ενός ευρέος φάσματος θετικών κατά Gram και αρνητικών κατά Gram παθογόνων.

Η βακτηριοκτόνος δράση της μοξιφλοξασίνης είναι αποτέλεσμα της αναστολής και των δυο τύπου II τοποϊσομερασών (DNA γυράση και τοποϊσομεράση IV) που χρειάζεται το βακτηριακό DNA στην αντιγραφή, τη μεταγραφή και την επιδιόρθωση. Φαίνεται ότι το C8- methoxy, συμβάλλει στην αυξημένη δραστηριότητα και τη μειωμένη επιλογή των ανθεκτικών στελεχών των θετικών κατά Gram βακτηρίων σε σύγκριση με το C8-H. Η παρουσία του ογκώδους υποκατάστατου bicycloamine στη θέση C7, εμποδίζει την ενεργό εκροή, που σχετίζεται με τα por A ή τα pmf A γονίδια που εμφανίζονται σε κάποια θετικά κατά Gram βακτήρια.

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

Επίδραση στην ανθρώπινη εντερική χλωρίδα

Οι παρακάτω αλλαγές στην εντερική χλωρίδα παρατηρήθηκαν σε εθελοντές μετά από του στόματος χορήγηση μοξιφλοξασίνης:

Οι *Esherichia. Coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* και *Klebsiella spp.* μειώθηκαν, όπως και τα αναερόβια *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* και *Peptostreptococcus spp.* Υπήρξε αύξηση για τα *Bacteroides fragilis*. Οι αλλαγές αυτές επανήλθαν στο φυσιολογικό εντός δύο εβδομάδων.

Μηχανισμοί αντοχής

Μηχανισμοί αντοχής που αδρανοποιούν τις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, αμινογλυκοσίδες, μακρολίδες και τετρακυκλίνες δεν παρεμβαίνουν με την αντιβακτηριακή δραστηριότητα της μοξιφλοξασίνης. Άλλοι μηχανισμοί αντοχής όπως οι φραγμοί διείσδυσης (σύνηθες στην *Pseudomonas aeruginosa*) και μηχανισμοί εκροής μπορούν επίσης να επηρεάσουν την ευαισθησία στη μοξιφλοξασίνη.

Η *in vitro* αντοχή στη μοξιφλοξασίνη αναπτύσσεται μέσω μεταλλάξεων πολλαπλών διαδοχικών σταδίων σε σημεία στόχους και στις δύο τοποϊσομεράσες τύπου II, της DNA γυράσης και της τοποϊσομεράσης IV. Η μοξιφλοξασίνη είναι ένα ανεπαρκές υπόστρωμα για τους μηχανισμούς ενεργούς εκροής, στους θετικούς κατά Gram οργανισμούς.

Διασταυρούμενη αντοχή παρατηρείται με άλλες φθοριοκινολόνες. Εντούτοις, καθώς η μοξιφλοξασίνη αναστέλλει τόσο την τοποϊσομεράση II όσο και την IV με παρόμοια δραστηριότητα σε κάποια θετικά κατά Gram βακτήρια, τέτοια βακτήρια μπορεί να έχουν αντοχή σε άλλες κινολόνες, αλλά να είναι ευαίσθητα στη μοξιφλοξασίνη.

Όρια ευαισθησίας

EUCAST κλινικά όρια MIC και όρια ευαισθησίας διάχυσης δίσκου για τη μοξιφλοξασίνη (01.01.2012):

ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΑΝΤΟΧΗ
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0.5mg/l ≥ 24 mm	>1mg/l < 21 mm
<i>S.pneumoniae</i>	≤ 0.5mg/l ≥ 22 mm	> 0,5mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Groups A,B,C,G	≤ 0.5mg/l ≥ 18 mm	> 1mg/l < 15 mm
<i>H.influenzae</i>	≤ 0.5 mg/l ≥ 25 mm	> 0.5 mg/l < 25 mm

<i>M.catarrhalis</i>	≤ 0.5 mg/l ≥ 23 mm	> 0.5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.5mg/l ≥ 20 mm	> 1mg/l < 17 mm
Όρια μη σχετιζόμενα με είδη*	≤ 0.5mg/l	> 1mg/l
*Τα μη σχετιζόμενα με είδη όρια έχουν καθοριστεί κυρίως με βάση δεδομένα της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και είναι ανεξάρτητα από τις κατανομές των MIC των συγκεκριμένων ειδών. 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 τα κριτήρια ερμηνείας εκκρεμεί να καθοριστούν.		

Μικροβιολογική Ευαισθησία

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. Όπου είναι απαραίτητη, συμβουλή εμπειρογνώμονα θα πρέπει να ζητηθεί όπου η τοπική επίπτωση αντοχής είναι τέτοια, ώστε η χρήση του παράγοντα, σε τουλάχιστον κάποιους τύπους λοιμώξεων, να είναι υπό αμφισβήτηση.

Συχνά ευαίσθητα είδη
<u>Αερόβιοι θετικοί κατά-gram μικρο-οργανισμοί</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (ευαίσθητος στην methicillin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B) <i>Streptococcus milleri group</i> * (<i>S.anginosus</i> , <i>S.constellatus</i> και <i>S.intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Group A) <i>Streptococcus viridans group</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά-Gram μικρο-οργανισμοί</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Αναερόβιοι μικρο-οργανισμοί</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>Άλλοι μικρο-οργανισμοί</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή μπορεί να είναι πρόβλημα
<u>Αερόβιοι θετικοί κατά-gram μικρο-οργανισμοί</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (ανθεκτικός στην methicillin) ⁺
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά-Gram μικρο-οργανισμοί</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *

<i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Αναερόβιοι μικρο-οργανισμοί</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Κληρονομικά ανθεκτικοί οργανισμοί <u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά-Gram μικρο-οργανισμοί</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Έχει αποδειχθεί ικανοποιητική δράση σε ευαίσθητα στελέχη σε κλινικές μελέτες στις εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις # στελέχη που παράγουν ESBL είναι συνήθως ανθεκτικά στις φθοριοκινολόνες + ποσοστά αντοχής >50 % σε μία ή περισσότερες χώρες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και Βιοδιαθεσιμότητα

Μετά από του στόματος χορήγηση, η μοξιφλοξασίνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ανέρχεται περίπου στο 91%.

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική για εύρος μεμονωμένων δόσεων 50-800mg και έως 600mg εφάπαξ ημερησίως δόσεως για ένα διάστημα 10 ημερών. Μετά από του στόματος δόση 400mg η μέγιστη συγκέντρωση 3.1mg/l επιτυγχάνεται μέσα σε 0.5-4 ώρες μετά τη χορήγηση. Οι μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις πλάσματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση (400mg εφάπαξ ημερησίως) ήταν 3.2 και 0.6mg/l, αντίστοιχα. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση η έκθεση εντός του δοσολογικού διαστήματος είναι κατά προσέγγιση 30% υψηλότερη από αυτή της αρχικής δόσης.

Κατανομή

Η μοξιφλοξασίνη κατανέμεται στους εξωαγγειακούς χώρους ταχύτατα. Κατόπιν δόσης 400mg, παρατηρήθηκαν AUC, 35m·gh/l. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (Vss) 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 μοξιφλοξασίνη δεσμεύεται κυρίως στη λευκωματίνη του ορού.

Οι παρακάτω μέγιστες συγκεντρώσεις (γεωμετρικός μέσος) παρατηρήθηκαν μετά από του στόματος χορήγηση μεμονωμένης δόσης 400mg μοξιφλοξασίνης:

Ιστός	Συγκέντρωση	Περιοχή: Αναλογία στο πλάσμα
Πλάσμα	3.1 mg/l	--
Σάλιο	3.6 mg/l	0.75-1.3
Υγρό πομφόλυγας	1.6 ¹ mg/l	1.7 ¹
Βρογχικός βλεννογόνος	5.4 mg/kg	1.7-2.1
Κυψελιδικά μακροφάγα	56.7 mg/kg	18.6-70.0
Υγρό επικάλυπτον το επιθήλιο	20.7 mg/l	5-7
Γναθιαίος κόλπος	7.5 mg/kg	2.0
Ηθμοειδής κόλπος	8.2 mg/kg	2.1
Ρινικοί πολύποδες	9.1 mg/kg	2.6
Διάμεσο υγρό	1.0 ² mg/l	0.8-1.4 ^{2,3}
Θηλυκή γεννητική οδός*	10.2 ⁴ mg/kg	1.72 ⁴

*Ενδοφλέβια χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 400mg

¹ 10h μετά τη χορήγηση

² Αδέσμευτη συγκέντρωση

³ Από 3 έως 36 h μετά τη δόση

⁴ Με τη λήξη της έγχυσης

Βιομετατροπή

Η μοξιφλοξασίνη υπόκειται σε βιομετατροπή Φάσης II και αποβάλλεται δια της νεφρικής οδού και των χοληφόρων/κοπράνων, ως αναλλοίωτο φάρμακο καθώς και στη μορφή μιας θειικής ένωσης (M1) και ενός γλυκουρονιδίου (M2). Οι M1 και M2 είναι οι μόνοι μεταβολίτες που αφορούν 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 μοξιφλοξασίνη αποβάλλεται από το πλάσμα με μέση τελική ημίσεια ζωή 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 επαναρόφιση του φαρμάκου από τα νεφρά. Κατόπιν δόσης 400 mg, η ανάκτηση από τα ούρα (περίπου 19% ως αναλλοίωτο φάρμακο, περίπου 2.5% ως M1 και περίπου 14% ως M2) και από τα κόπρανα (περίπου 25% ως αναλλοίωτο φάρμακο, περίπου 36% ως M1 και καθόλου ανάκτηση ως M2) ήταν συνολικά περίπου 96%.

Ταυτόχρονη χορήγηση μοξιφλοξασίνης με ρανιτιδίνη ή προβενεκίδη δεν μετέβαλε τη νεφρική κάθαρση του μητρικού φαρμάκου.

Ηλικιωμένοι και ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος

Υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος παρατηρούνται σε υγιείς εθελοντές με χαμηλό σωματικό βάρος (όπως οι γυναίκες) και σε ηλικιωμένους εθελοντές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μοξιφλοξασίνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης κάθαρσης κρεατινίνης >20ml/min/1.73m²). Όσο ελαττώνεται η νεφρική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη M2 (γλυκουρονίδιο) αυξάνονται κατά έναν παράγοντα έως 2.5 (με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min/1.73m²).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιδράσεις στο αιμοποιητικό σύστημα (μικρή μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους. Όπως και με άλλες κινολόνες, παρατηρήθηκε σε αρουραίους, πιθήκους και σκύλους ηπατοτοξικότητα (αυξημένα ηπατικά ένζυμα

και κενοτοπιώδης εκφύλιση). Τοξικότητα του ΚΝΣ εμφανίστηκε στους πιθήκους (σπασμοί). Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο κατόπιν θεραπείας με υψηλές δόσεις μοξιφλοξασίνης ή κατόπιν παρατεταμένης θεραπείας.

Η μοξιφλοξασίνη, όπως και άλλες κινολόνες ήταν γεντοξική σε *in vitro* δοκιμασίες, χρησιμοποιώντας βακτήρια ή κύτταρα θηλαστικών. Μιας και αυτές οι επιδράσεις μπορούν να εξηγηθούν από την αλληλεπίδραση με την γυράση στα βακτήρια και - σε υψηλότερες συγκεντρώσεις - από μία αλληλεπίδραση με την τοποϊσομεράση II σε κύτταρα θηλαστικών, η ουδός συγκέντρωσης για την γεντοξικότητα μπορεί να προβλεφθεί. Σε *in vivo* δοκιμασίες δεν βρέθηκε απόδειξη γεντοξικότητας παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν πολύ υψηλές δόσεις μοξιφλοξασίνης. Έτσι ένα επαρκές όριο ασφάλειας σε σχέση με τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο μπορεί να δοθεί. Η μοξιφλοξασίνη ήταν μη καρκινογενετική σε μία μελέτη έναρξης-προώθησης σε αρουραίους.

Πολλές κινολόνες είναι φωτοαντιδραστικές και μπορούν να προκαλέσουν φωτοτοξικές, φωτομεταλλαξιόγones και φωτοκαρκινογενετικές αντιδράσεις. Σε αντίθεση, η μοξιφλοξασίνη, έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει φωτοτοξικές και φωτογενετοξικές 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 μοξιφλοξασίνη είναι αναστολέας της ταχείας συνιστώσας του καθυστερημένου επανορθωτικού 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 συσσωρευτικής ενδοφλέβιας χορήγησης δόσεων μεγαλύτερων από 50 φορές από την ανθρώπινη δόση (>300 mg/kg), που οδηγούν σε συγκεντρώσεις πλάσματος ≥ 200 mg/l (περισσότερο από 40 φορές από τα θεραπευτικά επίπεδα), εμφανίστηκαν αναστρέψιμες, μη-θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες.

Οι κινολόνες είναι γνωστό, ότι προκαλούν βλάβες στους χόνδρους των κυριότερων διαρθρώσεων ζώων, που δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξή τους. Η χαμηλότερη από του στόματος δόση μοξιφλοξασίνης, 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 ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ατροφία του αμφιβληστροειδή χιτώνα.

Μελέτες αναπαραγωγής, που διενεργήθηκαν με αρουραίους, κονίκλους και πιθήκους έδειξαν, ότι η μοξιφλοξασίνη διαπερνά τον πλακούντα. Μελέτες στους αρουραίους (p.o & i.v.) και πιθήκους (p.o) δεν έδειξαν ενδείξεις τερατογένεσης ή διαταραχές της γονιμότητας μετά τη χορήγηση μοξιφλοξασίνης. Μια ελαφρά αυξημένη επίπτωση δυσμορφιών των σπονδύλων και των πλευρών, παρατηρήθηκε σε έμβρυα κονίκλων αλλά μόνο σε δόση (20mg /kg i.v.) η οποία ήταν σχετιζόμενη με σοβαρή μητρική τοξικότητα. Υπήρξε αύξηση στις αποβολές στους πιθήκους και κονίκλους σε ανθρώπινες θεραπευτικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Σε αρουραίους, μειωμένα βάρη σε έμβρυα, αυξημένες προ του τοκετού αποβολές και ελαφρά αυξημένη διάρκεια κύησης και μια αύξηση στην αυτόματη δραστηριότητα ορισμένων αρσενικών και θηλυκών νεογνών παρατηρήθηκε σε δόσεις, που

ήταν 63 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε βάση mg/kg σε σχέση με συγκεντρώσεις πλάσματος στο εύρος των ανθρώπινων θεραπευτικών δόσεων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
μανιτόλη
καρμελόζη νατριούχος διασταυρούμενη
στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:

υπρομελλόζη (E464)
διοξείδιο τιτανίου (E171)
πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (Opaque white PVC/PVDC/aluminium blister) σε συσκευασίες των 5, 7, 10, 14, 30, 100 και 120 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE

Βιομηχανία Φαρμάκων
21ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
14568 Κρυονέρι, Αθήνα
Τηλ. 2108161802, Fax. 2108161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

77815/15/3-10-2017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

03-10-2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/2018