

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oflokasin 400mg/250ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία φιάλη 250ml περιέχει 400 mg moxifloxacin (ως hydrochloride).
1 ml περιέχει 1.6 mg moxifloxacin hydrochloride.

Έκδοχο με γνωστή δράση: 250 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 1.072mg (46.6 mmol) νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση
Διαφανές, πράσινο-κίτρινο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Oflokasin 400 mg/250ml ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- Της πνευμονίας της κοινότητας (CAP)
- Των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των δερματικών δομών (cSSSI)

Θα πρέπει να γίνεται χρήση της moxifloxacin μόνο όταν θεωρείται ακατάλληλη η χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων που συνήθως συνιστώνται για την αρχική θεραπεία αυτών των λοιμώξεων.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg moxifloxacin εγχυόμενα εφάπαξ ημερησίως.

Η θεραπεία μπορεί αρχικώς να είναι ενδοφλέβια χορήγηση ακολουθούμενη με από του στόματος χορήγηση δισκίων moxifloxacin 400 mg όταν αυτό ενδείκνυται κλινικά.

Σε κλινικές μελέτες οι περισσότεροι ασθενείς μετέβησαν σε από του στόματος θεραπεία μέσα σε 4 ημέρες (CAP) ή 6 ημέρες (cSSSI). Η συνιστώμενη συνολική διάρκεια της ενδοφλέβιας και από του 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.

Νεφρική / Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η moxifloxacin αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους σε ανάπτυξη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της moxifloxacin σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση, **συνεχής έγχυση για πάνω από 60 λεπτά** (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Εάν ενδείκνυται ιατρικώς, το διάλυμα προς έγχυση μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενός σωλήνα-Τ, μαζί με συμβατά διαλύματα για έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη moxifloxacin, 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 τη 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 ασφάλειας του φαρμάκου, η moxifloxacin 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 ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας
- Προηγούμενο ιστορικό συμπτωματικών αρρυθμιών

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

Λόγω των περιορισμένων κλινικών δεδομένων, η moxifloxacin αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C) και σε ασθενείς που οι τρανσαμινάσες παρουσιάζουν αύξηση > 5 φορές ULN.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το όφελος της θεραπείας με moxifloxacin, ειδικά σε λοιμώξεις με χαμηλού βαθμού σοβαρότητα, 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 moxifloxacin επιμηκύνει το διάστημα QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα σε ορισμένους ασθενείς. Το μέγεθος της επιμήκυνσης του QT μπορεί να αυξηθεί με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα λόγω της γρήγορης ενδοφλέβιας έγχυσης. Επομένως, η διάρκεια της έγχυσης δε θα πρέπει να είναι λιγότερη από τα συνιστώμενα 60 λεπτά και η ενδοφλέβια δόση των 400 mg εφάπαξ ημερησίως δε θα πρέπει να υπερβαίνεται. Για περισσότερες λεπτομέρειες δείτε παρακάτω και ανατρέξτε στις παραγράφους 4.3 και 4.5.

Η θεραπεία με moxifloxacin θα πρέπει να διακοπεί εάν τα σημεία ή τα συμπτώματα που μπορεί να συσχετιστούν με καρδιακή αρρυθμία προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ή χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα.

Η χρήση της moxifloxacin θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με οποιαδήποτε κατάσταση προδιάθεσης σε καρδιακές αρρυθμίες (π.χ. οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου), διότι μπορεί να έχουν έναν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν κοιλιακές αρρυθμίες (συμπερ. torsades de pointes) και καρδιακή ανακοπή. Βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.5.

Η χρήση της moxifloxacin θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που μπορεί να μειώσουν να επίπεδα καλίου. Βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.5.

Η χρήση της moxifloxacin θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα σχετιζόμενα με κλινικά σημαντική βραδυκαρδία. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.3.

Οι γυναίκες και οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι σε επιδράσεις των φαρμάκων που επιμηκύνουν το διάστημα QT όπως η moxifloxacin και συνεπώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.

Υπερευαισθησία/αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί κατά την πρώτη χορήγηση με φθοριοκινολόνες, συμπεριλαμβανομένης και της moxifloxacin, υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορούν να εξελιχθούν σε απειλητικό για τη ζωή σοκ, ακόμη και μετά την πρώτη χορήγηση. Σε περιπτώσεις κλινικών εκδηλώσεων σοβαρών αντιδράσεων

υπερευαισθησίας η moxifloxacin θα πρέπει να διακόπτεται και η κατάλληλη θεραπεία (π.χ. θεραπεία για το σοκ) θα πρέπει να εφαρμόζεται.

Σοβαρές ηπατικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί με τη moxifloxacin περιπτώσεις κερανοβόλου ηπατίτιδας πιθανώς εξελισσόμενες σε ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να επικοινωνούν με το γιατρό τους πριν συνεχίσουν τη θεραπεία εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της κερανοβόλου ηπατικής νόσου εξελιχθούν έτσι ώστε να αναπτύξουν ταχέως ασθένεια συνοδευόμενη από 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 moxifloxacin 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 σε 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 τον ουδό εμφάνισης σπασμών. Σε περίπτωση σπασμών, η θεραπεία με τη moxifloxacin θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει εφαρμογή των κατάλληλων μέτρων.

Περιφερική νευροπάθεια

Έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της moxifloxacin, περιπτώσεις αισθητικής ή αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας που επιφέρουν παραισθησίες, υπαισθησίες, δυσαισθησίες ή αδυναμία. Ασθενείς σε θεραπεία με moxifloxacin θα πρέπει να συμβουλευονται να ενημερώνουν το γιατρό τους προτού συνεχίσουν τη θεραπεία εάν αναπτυχθούν συμπτώματα νευροπάθειας όπως πόνος, καύσος, μυρμηκίαση, αιμωδία ή αδυναμία, προκειμένου να προληφθεί η εξέλιξη μιας μη αναστρέψιμης κατάστασης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ψυχιατρικές αντιδράσεις

Μπορεί να παρουσιαστούν ψυχιατρικές αντιδράσεις ακόμα και μετά την πρώτη χορήγηση κινολονών, συμπεριλαμβανομένης της moxifloxacin. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, η κατάθλιψη ή οι ψυχωσικές αντιδράσεις εξελίχθηκαν σε αυτοκτονικές σκέψεις και αυτοτραυματική συμπεριφορά, όπως απόπειρες αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει τέτοιες αντιδράσεις, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με moxifloxacin και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα. Συνιστάται προσοχή εάν η moxifloxacin πρόκειται να χορηγηθεί σε ψυχωσικούς 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 moxifloxacin και μπορεί να κυμαίνονται σε βαρύτητα 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 moxifloxacin. Σε περιπτώσεις υποψίας ή επιβεβαιωμένης διάρροιας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά ή κολίτιδας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά, η τρέχουσα θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της moxifloxacin, 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 moxifloxacin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μυασθένεια gravis διότι μπορεί να επιδεινωθούν τα συμπτώματα.

Φλεγμονή των τενόντων, ρήξη των τενόντων

Φλεγμονή και ρήξη τένοντα (ειδικά του Αχίλλειου τένοντα), ενίοτε αμφοτερόπλευρη, μπορεί να εμφανιστεί κατά τη θεραπεία με κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της moxifloxacin, ακόμη και εντός 48 ωρών από την έναρξη της θεραπείας και έχει αναφερθεί έως και αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος εμφάνισης τενοντίτιδας και ρήξης τένοντα είναι αυξημένος σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται κορτικοστεροειδή. Με τα πρώτα σημεία πόνου ή φλεγμονής, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη

θεραπεία με moxifloxacin, να ξεκουράσουν το προσβεβλημένο μέλος(-η) και να συμβουλευτούν άμεσα τον γιατρό τους έτσι ώστε να ξεκινήσουν κατάλληλη θεραπεία (π.χ. ακινητοποίηση) για τον προσβεβλημένο τένοντα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με νεφρικές διαταραχές θα πρέπει να κάνουν χρήση της moxifloxacin 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 αμέσως να συμβουλευτείτε έναν οφθαλμίατρο (βλ. παραγράφους 4.7 και 4.8).

Δυσγλυκαιμία

Όπως με όλες τις φθοριοκινολόνες, έχουν αναφερθεί με τη moxifloxacin διαταραχές στη γλυκόζη αίματος, συμπεριλαμβανομένης της υπογλυκαιμίας και της υπεργλυκαιμίας. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με moxifloxacin, δυσγλυκαιμία εμφανίστηκε κυρίως σε ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς που λάμβαναν συγχρηγούμενη θεραπεία με έναν από του στόματος υπογλυκαιμικό παράγοντα (π.χ. σουλφονουρία) ή ινσουλίνη. Σε διαβητικούς ασθενείς συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρόληψη των αντιδράσεων φωτοευαισθησίας

Έχει δείξει ότι οι κινολόνες προκαλούν αντιδράσεις φωτοευαισθησίας σε ασθενείς. Εντούτοις, μελέτες έχουν δείξει ότι η moxifloxacin 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 moxifloxacin.

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 moxifloxacin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Φλεγμονή του περιαρτηριακού ιστού

Το διάλυμα για έγχυση moxifloxacin είναι για ενδοφλέβια χορήγηση μόνο. Η ενδοαρτηριακή χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται δεδομένου ότι προκλινικές μελέτες έδειξαν φλεγμονή του περιαρτηριακού ιστού έπειτα από έγχυση μέσω αυτής της οδού.

Ασθενείς με ιδιαίτερες επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των δερματικών δομών (cSSSI)

Η κλινική αποτελεσματικότητα της moxifloxacin στη θεραπεία των σοβαρών λοιμώξεων των εγκαυμάτων, στην περιτονίτιδα και στις λοιμώξεις διαβητικού ποδιού με οστεομυελίτιδα δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ασθενείς σε δίαιτα νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 1.072 mg (περίπου 46.6 mmol) νατρίου ανά δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Αλληλεπίδραση με βιολογικές εξετάσεις

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

Ασθενείς με λοιμώξεις από γρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικυλίνη (MRSA)

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Επιπρόσθετη επίδραση στην επιμήκυνση του διαστήματος QT από τη moxifloxacin και άλλων φαρμάκων τα οποία μπορεί να επιμηκύνουν το διάστημα QTc δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες συμπεριλαμβανομένης της torsades de pointes. Επομένως η συγχορήγηση της moxifloxacin με κάποιο από τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυται (βλ. επίσης παράγραφο 4.3):

- αντιαρρυθμικά τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δυσοπυραμίδη)
- αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, dofetilide, ibutilide)
- αντιψυχωσικά (π.χ. φαινοθειαζίνες, πιμοζίδη, sertindole, αλοπεριδόλη, sultopride)
- τρικυκλικούς αντικαταθλιπτικούς παράγοντες
- ορισμένα αντιμικροβιακά (σακουιναβίρη, σπαρφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη i.v., πενταμιδίνη, ανθελονοσιακά, ιδιαίτερα halofantrine)
- ορισμένα αντιισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μίζολαστίνη)
- άλλα (σιζαπρίδη, vincamine iv., bepridil, diphemanil).

Η χρήση της moxifloxacin θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. διουρητικά της αγκύλης και θειαζιδικά διουρητικά, καθαρτικά και κλύσματα [υψηλών δόσεων], κορτικοστεροειδή, αμφοτερικίνη B) ή φάρμακα που σχετίζονται με κλινικά σημαντική βραδυκαρδία.

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 με διγοξίνη.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε διαβητικούς εθελοντές, ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος moxifloxacin με γλιβενκλαμίδη είχε ως αποτέλεσμα μείωση περίπου 21% στις μέγιστες συγκεντρώσεις γλιβενκλαμίδης στο πλάσμα. Ο συνδυασμός γλιβενκλαμίδης και moxifloxacin 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 κλινικά σχετιζόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ της moxifloxacin και της γλιβενκλαμίδης.

Αλλαγές του INR

Ένας μεγάλος αριθμός περιστατικών που δείχνουν αύξηση στη δραστηριότητα των από του στόματος αντιπηκτικών έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβακτηριακούς παράγοντες, ιδιαίτερα φθοριοκινολόνες, μακρολίδες, τετρακυκλίνες, κοτριμοξαζόλη και κάποιες κεφαλοσπορίνες. Οι λοιμώδεις 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 θεραπεία που προκαλεί τη διαταραχή του INR (International Normalised Ratio). Ένα προληπτικό μέτρο θα ήταν να παρακολουθείται συχνότερα το INR. Εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία των από του στόματος αντιπηκτικών θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα.

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

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

Αλληλεπίδραση με την τροφή

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια της moxifloxacin 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 πειραματικού κινδύνου βλάβης από τις φθοριοκινολόνες στους χόνδρους των αρθρώσεων που φέρουν το βάρος του σώματος σε νεαρά ζώα και αναστρέψιμων βλαβών των αρθρώσεων που περιγράφονται σε παιδιά που λαμβάνουν ορισμένες φθοριοκινολόνες, δεν πρέπει να γίνεται χρήση της moxifloxacin σε εγκύους γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε γυναίκες που θηλάζουν. Προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι μικρές ποσότητες moxifloxacin εκκρίνονται στο γάλα. Λόγω απουσίας δεδομένων σε ανθρώπους και λόγω του πειραματικού κινδύνου βλάβης από τις φθοριοκινολόνες στους χόνδρους των αρθρώσεων που φέρουν το βάρος του σώματος σε νεαρά ζώα, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με moxifloxacin (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της moxifloxacin στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι φθοριοκινολόνες συμπεριλαμβανομένης της moxifloxacin μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τον επηρεασμό της ικανότητας του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα, λόγω των αντιδράσεων από το ΚΝΣ (π.χ. ζάλη, οξεία παροδική απώλεια οράσεως, 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 μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με moxifloxacin 400 mg ημερησίως χορηγούμενη από του στόματος ή ενδοφλέβια (μόνο ενδοφλέβια, διαδοχική [ενδοφλέβια/από του στόματος] και από του στόματος χορήγηση) και προέκυψαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου ταξινομούνται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας:

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

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά 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 Candidiasis			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία Λευκοπενία(ες) Ουδετεροπενία Θρομβοκυτοπενία Θρομβοκυτταραιμία Ηωσινοφιλία του αίματος Επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης/ αύξηση του INR		Αύξηση των επιπέδων προθρομβίνης/ μείωση του INR Ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αλλεργική αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4)	Αναφυλαξία συμπερ. πολύ σπάνια απειλητικού για τη ζωή σοκ (βλ. παράγραφο 4.4) Αλλεργικό οίδημα/ αγγειοοίδημα (συμπερ. οιδήματος του λάρυγγα, πιθανώς απειλητικού για τη ζωή, βλ. παράγραφο 4.4)	

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερλιπιδαιμία	Υπεργλυκαιμία Υπερουριχαιμία	Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αγχώδεις αντιδράσεις Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα/ ανησυχία	Συναισθηματική αστάθεια Κατάθλιψη (σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις πιθανώς με αποκορύφωμα την αυτοτραυματική συμπεριφορά, όπως αυτοκτονικοί ιδεασμοί/σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας, βλ. παράγραφο 4.4) Παραίσθηση	Αποπροσωποποίηση Ψυχωσικές αντιδράσεις (πιθανώς με αποκορύφωμα την αυτοτραυματική συμπεριφορά, όπως αυτοκτονικοί ιδεασμοί/σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας, βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη	Παραισθησία και δυσαισθησία Διαταραχή της γεύσης (συμπερ. αγευσίας σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις) Σύγχυση και αποπροσανατολισμός Διαταραχή ύπνου (κυρίως αϋπνία) Τρόμος Ίλιγγος Υπνηλία	Υπαισθησία Διαταραχές όσφρησης (συμπερ. ανοσμίας) Παράξενα όνειρα Διαταραχή συντονισμού (συμπερ. διαταραχών στο βάδισμα, ιδιαίτερα λόγω ζάλης ή ιλίγγου) Επιληπτικές κρίσεις συμπερ. grand mal σπασμών (βλ. παράγραφο 4.4) Διαταραχή της προσοχής Διαταραχές της ομιλίας Αμνησία Περιφερική νευροπάθεια και πολυνευροπάθεια	Υπεραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές της όρασης συμπερ. διπλωπίας και θολής όρασης (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των αντιδράσεων του ΚΝΣ, βλ. παράγραφο 4.4)		Παροδική απώλεια της όρασης (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των αντιδράσεων του ΚΝΣ, βλ. 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 (δηλαδή οξεία και μικρής διάρκειας απώλεια συνείδησης)	Απροσδιόριστες αρρυθμίες Δίκην ριπιδίου κοιλιακή ταχυκαρδία (torsade de pointes) (βλ. παράγραφο 4.4) Καρδιακή ανακοπή (βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές		Αγγειοδιαστολή	Υπέρταση Υπόταση	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια (συμπερ. ασθματικών καταστάσεων)		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος Γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι Διάρροια	Μείωση της όρεξη και της λήψης τροφής Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Μετεωρισμός Γαστρίτις Αύξηση της αμυλάσης	Δυσφαγία Στοματίτις Κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά (συμπερ. ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδεδεμένη με επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή, βλ. παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση των τρανσαμινασών	Ηπατική δυσλειτουργία (συμπερ. αύξησης της LDH) Αύξηση της χολερυθρίνης Αύξηση της γ-GT Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος	Ίκτερος Ηπατίτιδα (κυρίως χολοστατική)	Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα που δυνητικά οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια απειλητική για τη ζωή (συμπερ. θανατηφόρων περιπτώσεων, βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση		Φυσαλιδώδους τύπου αντιδράσεις του δέρματος όπως σύνδρομο Stevens-Johnson

		Ξηροδερμία		ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (πιθανώς απειλητικές για τη ζωή, βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία Μυαλγία	Τενοντίτις (βλ. παράγραφο 4.4) Κράμπες των μυών Μυϊκή σύσπαση Μυϊκή αδυναμία	Ρήξη των τενόντων (βλ. παράγραφο 4.4) Αρθρίτιδα Μυϊκή ακαμψία Παρόξυνση των συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αφυδάτωση	Νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αύξησης του αζώτου ουρίας αίματος [BUN] και της κρεατινίνης) Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης και έγχυσης	Αίσθημα κακουχίας (κυρίως ασθένεια ή κόπωση) Επώδυνες καταστάσεις (συμπερ. πόνου στην πλάτη, στο στήθος, στην πυελική χώρα και στα άκρα) Εφίδρωση (Θρομβο-)φλεβίτιδα στο σημείο έγχυσης	Οίδημα	

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν κατηγορία υψηλότερης συχνότητας στην υποομάδα των ενδοφλεβίως θεραπευόμενων ασθενών με ή χωρίς ακολουθούμενη από του στόματος θεραπεία:

Συχνές: Αύξηση της γ-GT

Όχι συχνές: Κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, υπόταση, οίδημα, κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά (συμπερ. ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδεόμενη με επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή, βλ. παράγραφο 4.4), επιληπτικές κρίσεις συμπερ. grand mal σπασμών (βλ. παράγραφο 4.4), παραίσθηση, νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αύξησης του αζώτου ουρίας αίματος [BUN] και της κρεατινίνης), νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)

Υπήρξαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη θεραπεία με άλλες φθοριοκινολόνες οι οποίες μπορεί πιθανώς να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με moxifloxacin: υπερνατρίαμια, υπερασβεστιαμια, 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν συνιστώνται κάποια ειδικά μέτρα αντιμετώπισης για ακούσια υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική αγωγή. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) λόγω της πιθανότητας επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Ταυτόχρονη χορήγηση ενεργού άνθρακα με από του στόματος ή ενδοφλέβια δόση 400 mg moxifloxacin 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 στη συστηματική έκθεση στη moxifloxacin σε περιπτώσεις από του στόματος υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβακτηριακές κινολόνες, φθοριοκινολόνες, κωδικός ATC: J01MA14

Μηχανισμός δράσης

Η moxifloxacin αναστέλλει τις βακτηριακού τύπου II τοποϊσομεράσες (DNA γυράση και τοποϊσομεράση IV) που απαιτούνται για την αναπαραγωγή, τη μεταγραφή και την επιδιόρθωση του βακτηριακού DNA.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Οι φθοριοκινολόνες εμφανίζουν βακτηριοκτόνο δράση εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση. Φαρμακοδυναμικές μελέτες των φθοριοκινολόνων σε μοντέλα λοίμωξης ζώων και σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι το κύριο καθοριστικό στοιχείο αποτελεσματικότητας είναι η αναλογία AUC_{24}/MIC .

Μηχανισμός αντοχής

Η αντίσταση στις φθοριοκινολόνες μπορεί να προκύψει μέσα από τις μεταλλάξεις της DNA γυράσης και της τοποϊσομεράσης IV. Άλλοι μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν υπερέκφραση αντλιών εκροής, αδιαπερατότητα και προστασία μέσω πρωτεϊνών της DNA γυράσης. Διασταυρούμενη αντοχή θα πρέπει να αναμένεται ανάμεσα στη moxifloxacin και άλλες φθοριοκινολόνες.

Η δράση της moxifloxacin δεν επηρεάζεται από μηχανισμούς αντοχής που είναι ειδικοί για αντιβακτηριακούς παράγοντες άλλων κατηγοριών.

Όρια

EUCAST κλινικά όρια MIC και όρια διάχυσης δίσκων για τη moxifloxacin (01.01.2012):

Οργανισμός	Ευαισθησία	Αντοχή
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/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>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Όρια μη σχετιζόμενα με είδη*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Τα μη σχετιζόμενα με είδη όρια έχουν καθοριστεί κυρίως 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 τα κριτήρια ερμηνείας εκκρεμεί να καθοριστούν.		

Μικροβιολογική ευαισθησία

Ο επιπολασμός της 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, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή εμπειρογνώμονα όπου ο τοπικός επιπολασμός αντοχής είναι τέτοιος, ώστε η χρήση του παράγοντα σε τουλάχιστον κάποιους τύπους λοιμώξεων είναι υπό αμφισβήτηση.

Συνήθως ευαίσθητα είδη
<u>Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B) <i>Streptococcus milleri</i> group* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> & <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Group A) <i>Streptococcus viridans</i> group (<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 μικροοργανισμοί</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Αναερόβιοι μικροοργανισμοί</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>«Άλλοι» μικροοργανισμοί</u> <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή μπορεί να είναι πρόβλημα
<u>Αερόβιοι θετικοί κατά Gram μικροοργανισμοί</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Αναερόβιοι μικροοργανισμοί</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Έχει ικανοποιητικά αποδειχθεί δράση σε κλινικές μελέτες. ⁺ Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη <i>S. aureus</i> έχει υψηλή πιθανότητα αντίστασης στις φθοριοκινολόνες. Έχει αναφερθεί ποσοστό αντοχής >50% στη moxifloxacin σε ανθεκτικό στη μεθικιλίνη <i>S. aureus</i> .

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Μετά από μία εφάπαξ δόση 400 mg ενδοφλεβίως, σε έγχυση μίας ώρας, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, περίπου 4,1mg/l, παρατηρήθηκαν στο τέλος της έγχυσης, που αναλογεί σε μέση αύξηση περίπου 26% σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά από του στόματος χορήγηση (3,1 mg/l). Η τιμή της AUC που είναι περίπου 39 mg•h/l μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι μόνο ελαφρώς υψηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε μετά από του στόματος χορήγηση (35 mg•h/l) σε συμφωνία με την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, που είναι περίπου 91%.

Στους ασθενείς δεν υπάρχει ανάγκη για ρύθμιση δόσης ανάλογα με την ηλικία ή το φύλο 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.

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 μέγιστες συγκεντρώσεις των 5,4 mg/kg και 20,7mg/l (γεωμετρικός μέσος) έφτασαν στο βρογχικό βλεννογόνο και στο κυψελιδικό υγρό αντίστοιχα 2,2h μετά από μια από του στόματος δόση. Η αντίστοιχη μέγιστη συγκέντρωση στα κυψελιδικά μακροφάγα ανέρχεται σε 56,7 mg/kg. Σε υγρό από πομφόλυγα παρατηρήθηκαν συγκεντρώσεις υγρού 1,75 mg/l 10 h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Στο διάμεσο υγρό η συγκέντρωση του μη συνδεδεμένου φαρμάκου σε σχέση με το χρόνο έχει παρόμοιο προφίλ με το πλάσμα, με μέγιστες συγκεντρώσεις μη συνδεδεμένου φαρμάκου 1,0mg/l (γεωμετρικός μέσος), οι οποίες επιτυγχάνονται περίπου 1,8 h μετά από ενδοφλέβια δόση.

Βιομετασχηματισμός

Η moxifloxacin υπόκειται σε βιομετασχηματισμό 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 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 βιομετασχηματισμό φάσης I, με συμμετοχή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Δεν υπάρχει ένδειξη οξειδωτικού μεταβολισμού.

Αποβολή

Η moxifloxacin 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. Ακολουθώντας μια ενδοφλέβια έγχυση 400 mg η ανάκτηση αναλλοίωτου φαρμάκου από τα ούρα ήταν περίπου 22% και από τα κόπρανα περίπου 26%. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου η ανάκτηση της δόσης (αναλλοίωτο φάρμακο και μεταβολίτες) ήταν συνολικά περίπου 98%. Η νεφρική κάθαρση ανήλθε σε περίπου 24-53 ml/min, υποδηλώνοντας μερική σωληναριακή επαναρρόφηση του φαρμάκου από τους νεφρούς. Ταυτόχρονη χορήγηση moxifloxacin με ρανιτιδίνη ή προβενεκίδη δε μετέβαλε τη νεφρική κάθαρση του μητρικού φαρμάκου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της moxifloxacin δεν μεταβάλλονται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης κάθαρσης κρεατινίνης > 20 ml/min/1,73 m²). Όσο ελαττώνεται η νεφρική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη M2 (γλυκουρονίδιο) αυξάνονται έως 2,5 φορές (με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min/1,73 m²).

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 σχετίστηκε με υψηλότερη έκθεση στο M1 στο πλάσμα, ενώ η 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 δεδομένα για την ασφάλεια

Σε συμβατικές μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης, η moxifloxacin έδειξε αιματολογική και ηπατική τοξικότητα σε τρωκτικά και μη τρωκτικά. Τοξικές αντιδράσεις στο ΚΝΣ παρατηρήθηκαν σε πιθήκους. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων moxifloxacin ή μετά από παρατεταμένη θεραπεία. 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 αμφιβληστροειδούς.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ευρήματα ενδεικτικά συστηματικής τοξικότητας ήταν πιο έντονα όταν η moxifloxacin χορηγούνταν με bolus εγχύσεις (45 mg/kg) αλλά δεν παρατηρήθηκαν όταν η moxifloxacin (40 mg/kg) χορηγούνταν με αργή έγχυση σε 50 λεπτά.

Κατόπιν ενδοαρτηριακής χορήγησης, παρατηρήθηκαν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στον περιαρτηριακό μαλακό ιστό, υποδεικνύοντας ότι η ενδοαρτηριακή χορήγηση της moxifloxacin πρέπει να αποφεύγεται.

Η moxifloxacin ήταν γονοτοξική σε *in vitro* δοκιμασίες, χρησιμοποιώντας βακτήρια ή κύτταρα θηλαστικών. Σε *in vivo* δοκιμασίες δεν βρέθηκε απόδειξη γονοτοξικότητας παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν πολύ υψηλές δόσεις moxifloxacin. Η moxifloxacin ήταν μη καρκινογενετική σε μία μελέτη έναρξης-προώθησης σε αρουραίους.

In vitro, η moxifloxacin παρουσίασε ιδιότητες καρδιακής ηλεκτροφυσιολογίας που μπορεί να προκαλέσουν επιμήκυνση του διαστήματος QT, ακόμα και σε υψηλές συγκεντρώσεις.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της moxifloxacin σε σκύλους (30 mg/kg εγχυόμενα σε διάρκεια 15, 30 ή 60 λεπτών) ο βαθμός της επιμήκυνσης του διαστήματος QT εξαρτιόταν σαφώς από το ρυθμό έγχυσης, δηλ. 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 σε διάρκεια 60 λεπτών.

Μελέτες αναπαραγωγής που διενεργήθηκαν σε αρουραίους, πιθήκους και κονίκλους έδειξαν ότι η moxifloxacin διαπερνά τον πλακούντα. Μελέτες σε αρουραίους (p.o & i.v.) και πιθήκους (p.o) δεν έδειξαν ενδείξεις τερατογένεσης ή διαταραχές της γονιμότητας μετά τη χορήγηση moxifloxacin. Μια ελαφρώς αυξημένη επίπτωση 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 στη συχνότητα αποβολών στους πιθήκους και στους κονίκλους, σε ανθρώπινες θεραπευτικές συγκεντρώσεις πλάσματος.

Οι κινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της moxifloxacin, είναι γνωστό ότι προκαλούν βλάβες στους χόνδρους των κυριότερων διαρθρώσεων σε ζώα που δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξή τους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο

Θεικό νάτριο

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Τα ακόλουθα διαλύματα είναι μη συμβατά με το διάλυμα moxifloxacin για έγχυση:

Sodium chloride 10% και 20% διαλύματα

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα και/ή την αραιώση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται κάτω από 15° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανή γυάλινο φιαλίδιο (τύπου 2) με ελαστομερές πώμα από βρωμοβουτύλιο. Η φιάλη χωρητικότητας 250 ml είναι διαθέσιμη σε συσκευασίες των 1, ή 5 φιαλών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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 τη moxifloxacin 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, Compound Sodium Lactate Solution (Hartmann's Solution, Ringer-Lactate Solution).

Το διάλυμα για έγχυση moxifloxacin δεν πρέπει να εγχύεται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα.

Να μην χρησιμοποιείται εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια 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 συνιστάται να μην να μην αποθηκεύεται το διάλυμα προς έγχυση κάτω από 15° C.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΑΝΦΑΡΜ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Περικλέους 53-57,

153 44 Γέρακας

Τηλ: 210 6831632

Fax: 210 6836540

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ