

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ(-ΕΣ), ΤΙΣ(ΤΗΝ)
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ(-Α) ΤΩΝ(ΤΟΥ) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ(-ΟΥ) ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ(-ΟΣ),
ΤΗΝ(ΤΙΣ) ΟΔΟ(-ΟΥΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ(ΤΟΥΣ) ΑΙΤΟΥΝΤΑ(-ΕΣ), ΤΟΝ(ΤΟΥΣ)
ΚΑΤΟΧΟ(-ΟΥΣ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ
ΙΣΛΑΝΔΙΑ**

<u>Κράτος Μέλος EU/EEA</u>	<u>Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας¹ όνομα εταιρείας, διεύθυνση</u>	<u>Αιτών²</u>	<u>(Επινοηθείσα) Ονομασία³</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή⁴</u>	<u>Οδός χορήγησης⁴</u>	<u>Περιεχόμενο (συμπήκνωση)⁵</u>
Αυστρία	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Γερμανία		Octegra 400 mg - Infusionslösung	400 mg	Διάλυμα για έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση	400 mg / 250 ml
Βέλγιο	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Γερμανία		Proflox	400 mg	Διάλυμα για έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση	400 mg / 250 ml
Γαλλία		Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Γερμανία	Octegra 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Διάλυμα για έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση	400 mg / 250 ml
Γερμανία	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Γερμανία		Octegra 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Διάλυμα για έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση	400 mg / 250 ml
Ελλάδα	Elpen Pharmaceutical Co, Inc 95, Marathonos Avenue 190-09 Pikermi Ελλάδα		Octegra	400 mg	Διάλυμα για έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση	400 mg / 250 ml
Λουξεμβούργο	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Γερμανία		Proflox	400 mg	Διάλυμα για έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση	400 mg / 250 ml
Ολλανδία	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Γερμανία		Octegra 400 mg / 250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Διάλυμα για έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση	400 mg / 250 ml
Πορτογαλία		Bialfar - Produtos Farmacêuticos S.A. À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Πορτογαλία	Proflox	400 mg	Solution for infusion	Intravenous use	400 mg / 250 ml

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟCΤΕΓΡΑ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Η υδροχλωρική μοξιφλοξασίνη είναι συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει στην κατηγορία των φθοριοκινολονών. Στην αρχική υποβολή αίτησης για την ενδοφλέβια χορήγηση μοξιφλοξασίνης για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας (CAP) που υποβλήθηκε το 2002 συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 550 υποκείμενα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μοξιφλοξασίνη στο πλαίσιο δύο ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, στις οποίες αργότερα προστέθηκαν συμπληρωματικά 942 υποκείμενα από πέντε πρόσθετες μελέτες πνευμονίας της κοινότητας. Το σχέδιο κλινικής ανάπτυξης για επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSSI) συνίστατο σε δύο ελεγχόμενες μελέτες οι οποίες αποτέλεσαν τη βάση για την έγκριση. Η ενδοφλέβια χορήγηση μοξιφλοξασίνης για την πνευμονία της κοινότητας έλαβε έγκριση μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης σε δύο διαδοχικές φάσεις, το 2002 και το 2004. Το 2005, η ενδοφλέβια χορήγηση μοξιφλοξασίνης έλαβε έγκριση για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSSI) σε όλες τις χώρες που είχαν ήδη εγκρίνει τη χρήση του ενδοφλέβιου σκευάσματος για την πνευμονία της κοινότητας. Κατά την ημέρα 60 της διαδικασίας παραπομπής στην CMD(h) (Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση) δεν επιτεύχθηκε συμφωνία και, ως εκ τούτου, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP. Η κύρια ανησυχία αφορούσε την ανάγκη περαιτέρω προσδιορισμού των συνθηκών χρήσης. Θεωρήθηκε ότι οι περιορισμοί που εγκρίθηκαν από την CHMP για τη χορήγηση μοξιφλοξασίνης από το στόμα για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας θα πρέπει να ισχύουν και για τις ενδείξεις της πνευμονίας της κοινότητας και των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων. Η ενδοφλέβια χορήγηση μοξιφλοξασίνης ακολουθείται σχεδόν πάντα από χορήγηση θεραπείας από το στόμα και, για τον λόγο αυτό, ο περιορισμός της χρήσης της μοξιφλοξασίνης από το στόμα πρέπει να αντικατοπτρίζεται στην ΠΧΠ του ενδοφλέβιου προϊόντος. Η CHMP κατάρτισε κατάλογο ερωτημάτων στα οποία πρέπει να απαντήσει ο αιτών.

Θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων

Ο αιτών εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της διαδοχικής χορήγησης μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα για τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων. Απεφάνθη ότι καταδείχθηκε η μη κατωτερότητα και διαπίστωσε ότι οι κλινικές δοκιμές και τα δεδομένα ασφάλειας από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μοξιφλοξασίνη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηρότητας, περιλαμβανομένης της καρδιακής και ηπατικής νοσηρότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτικά σύγκρισης. Η CHMP έλαβε υπόψη την απάντηση του αιτούντος αλλά έκρινε ότι τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι μπορεί η μοξιφλοξασίνη να μην είναι εξίσου αποτελεσματική με τη θεραπεία σύγκρισης. Επιπλέον, το κάτω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης (ΔΕ) 95% στις αρχικές αναλύσεις ήταν μεγαλύτερο ή προσέγγιζε -10%, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι η χορήγηση μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα δεν αποτελεί τη βέλτιστη συνολική θεραπεία για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων. Τα αποτελέσματα με βάση τους παθογόνους παράγοντες δεν αποκαλύπτουν ενδεχομένως ανησυχητικές διαφορές μεταξύ των θεραπειών. Ωστόσο, διατυπώθηκε η πρόταση ότι η μοξιφλοξασίνη ενδέχεται να μην είναι εξίσου αποτελεσματική έναντι των αναερόβιων μικροοργανισμών, γεγονός που σχετίζεται πιθανόν με τη μη σταθερή in-vitro δραστηριότητα έναντι αναερόβιων ειδών. Το σημαντικότερο είναι ότι τα ποσοστά απόκρισης στις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των θεραπειών, όπως και η απόκριση στον σχετικά μικρό αριθμό στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων ομάδας Α. Γενικά, η CHMP κρίνει ότι τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα δεν είναι πολύ εντυπωσιακά και το γεγονός αυτό πρέπει να σταθμιστεί με το προφίλ ασφάλειας που αναλύεται στη συνέχεια. Η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους—κινδύνου για τη χορήγηση μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων είναι ευνοϊκή μόνο εάν προσδιοριστεί η ένδειξη για τη χρήση της.

Ο αιτών παρουσίασε τα αποτελέσματα δύο μελετών και έκρινε ότι η βακτηριολογική απόκριση στη μοξιφλοξασίνη υποστήριζε την κλινική απόκριση και ότι τα ποσοστά βακτηριολογικής εκρίζωσης για τη μοξιφλοξασίνη καταδεικνύουν καλή συνεκτικότητα μεταξύ των δύο μελετών. Ωστόσο, η CHMP επέμεινε στη θέση της, υποστηρίζοντας ότι η κλινική και μικροβιολογική απόκριση οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα δεν συγκαταλέγεται στις βέλτιστες θεραπείες για επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων.

Ο αιτών παρουσίασε την επισκόπηση ασφάλειας της διαδοχικής χορήγησης μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα, τόσο συνολικά όσο και ειδικά για τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων και ανέλυσε τα δεδομένα για τη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών συμβαμάτων σε μελέτες διαδοχικής χορήγησης μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα (γενικές και ειδικά για τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων), υποστηρίζοντας ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά στη συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο ήπαρ και ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μεταξύ μοξιφλοξασίνης και συγκριτών. Η αθροιστική εξέταση αυθόρμητων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούν σοβαρές «πιθανώς σχετιζόμενες με το φάρμακο ηπατικές διαταραχές» με τη χορήγηση μόνο ενδοφλέβιας θεραπείας ή τη διαδοχική χορήγησης ενδοφλέβια/από το στόμα υποδεικνύει ότι οι σοβαρές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τη μοξιφλοξασίνη είναι πολύ σπάνιες, απρόβλεπτες και εξαρτώνται από την ιδιοσυγκρασία του ασθενούς, καθώς και ότι η σχέση οφέλους—κινδύνου για την ενδοφλέβια χορήγηση μοξιφλοξασίνης παραμένει αμετάβλητη. Παρουσιάστηκε ανάλυση καρδιακής ασφάλειας σε κλινικές μελέτες διαδοχικής χορήγησης ενδοφλέβια/από το στόμα (γενικές και ειδικά για τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων), καθώς και επισκόπηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στη θεραπεία και είναι σημαντικές ως υποκατάστατοι δείκτες της πρόκλησης αρρυθμίας. Στη συνέχεια, ο αιτών παρουσίασε την αθροιστική εξέταση αυθόρμητων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών για το «διάστημα QT/την επιμήκυνση του διαστήματος QT_c» και τις «ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου» για την ενδοφλέβια θεραπεία μόνο ή τη διαδοχική χορήγησης ενδοφλέβια/από το στόμα. Ο αιτών απεφάνθη ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ της μοξιφλοξασίνης και του συγκριτή κατά τη σύγκριση του συνολικού αριθμού και της συχνότητας αναφοράς ηπατικών διαταραχών πιθανώς σχετιζόμενων με το φάρμακο. Η συχνότητα καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών και ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια και οι μελέτες παρατήρησης κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και τα δεδομένα επιτήρησης από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τις αυθόρμητες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν καταδεικνύουν ότι η χορήγηση μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών ή καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία. Ο αιτών αποδέχθηκε τον περιορισμό σε θεραπεία δεύτερης γραμμής για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, όπως επίσης και την προειδοποίηση σχετικά με τα ανθεκτικά στη μεθικυλλίνη στελέχη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (MRSA) που προστέθηκε στην παράγραφο 4.4. Η διατύπωση που εγκρίθηκε είναι η ακόλουθη:

«Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των δομών του δέρματος μόνο όταν η χορήγηση αντιβακτηριακών φαρμάκων, τα οποία συνήθως συνιστώνται για την αρχική θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων, κρίνεται ακατάλληλη (βλέπε παράγραφο 4.4)»

Θεραπεία πνευμονίας της κοινότητας

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι στον χαρακτηρισμό της ενδοφλέβιας χορήγησης μοξιφλοξασίνης για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ίδια διατύπωση που χρησιμοποιήθηκε για την ένδειξη των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων. Η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να αναπτύξει περισσότερο το συγκεκριμένο ζήτημα. Ο αιτών ανέλυσε λεπτομερώς τα πλεονεκτήματα της μοξιφλοξασίνης για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας για την οποία αρχικά απαιτείται ενδοφλέβια χορήγηση, παρέχοντας δεδομένα από κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα και για την ηπατική ασφάλεια στη διαδοχική χορήγησης ενδοφλέβια/από το στόμα, καθώς και δεδομένα από μελέτες για την καρδιακή ασφάλεια της χορήγησης ενδοφλέβια/από το στόμα. Ο αιτών απεφάνθη ότι η μοξιφλοξασίνη παρουσιάζει ενισχυμένη

δραστηριότητα έναντι των ευαίσθητων στην πενικιλίνη/μακρολίδια ανθεκτικών στελεχών του *S. pneumoniae*, είναι δραστική κατά των παθογόνων που σχετίζονται με την άτυπη πνευμονία και σταθερά αποτελεσματική σε νοσηλευόμενους ασθενείς που χρειάζονται αρχικά ενδοφλέβια θεραπεία. Ο αιτών επικαλέστηκε επίσης ότι προκύπτουν όλο και περισσότερα στοιχεία τεκμηρίωσης σύμφωνα με τα οποία η μοξιφλοξασίνη διαθέτει το καλύτερο φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό προφίλ μεταξύ των αναπνευστικών φθοριοκινολονών που διατίθενται επί του παρόντος στην Ευρώπη ως προς την αποφυγή επιλογής ανθεκτικών στελεχών. Συνολικά παρουσιάστηκαν 6 μελέτες χορήγησης θεραπείας ενδοφλέβια/από το στόμα για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας. Ωστόσο, η άντληση δεδομένων από τις μελέτες κρίθηκε ακατάλληλη και, γενικώς, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μοξιφλοξασίνη ενδέχεται να μην είναι εξίσου αποτελεσματική με μία πολύ καλή θεραπεία σύγκρισης. Παρότι δεν υπήρχαν σαφείς λόγοι για την απόρριψη της ένδειξης της πνευμονίας της κοινότητας, η CHMP έκρινε ότι τα όχι και τόσο εντυπωσιακά δεδομένα πρέπει να σταθμιστούν προσεκτικά έναντι των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια. Η CHMP κρίνει ότι το σύνολο των δεδομένων ασφάλειας που σχετίζονται με τη χρήση μοξιφλοξασίνης (ενδοφλέβια και από το στόμα και ενδοφλέβια/από το στόμα) πρέπει να ληφθούν υπόψη μαζί κατά την αξιολόγηση της συνολικής σχέσης οφέλους—κινδύνου και, ως εκ τούτου, το προφίλ ασφάλειας που περιγράφηκε για τη χορήγηση από το στόμα ισχύει και για την ενδοφλέβια χορήγηση, με την πρόσθετη επιφύλαξη ότι η διαφορά στα φαρμακοκινητικά δεδομένα και στα χαρακτηριστικά των ασθενών και της λοίμωξης, για τους ασθενείς που χρειάζονται αρχικά ενδοφλέβια θεραπεία, είναι πιθανόν να αυξήσει τους κινδύνους που σχετίζονται με τη συστηματική χορήγηση. Η CHMP έκρινε ότι η επίδραση της μοξιφλοξασίνης στο διάστημα QT_c υποδεικνύει κάποιον συσχετισμό μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και του διαστήματος QT_c. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μελετών για την πνευμονία της κοινότητας καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν ενδοφλέβια μοξιφλοξασίνη είχαν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν αξιοσημείωτη αύξηση του διαστήματος QT_c. Η ανάλυση εξωκείμενων του διαστήματος QT_c τιμών καταδεικνύει σταθερά αυξημένο κίνδυνο για τη μοξιφλοξασίνη, σύμφωνα με τα δεδομένα από τις μελέτες για την πνευμονία της κοινότητας και τα δεδομένα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ). Οι ενδεχόμενες συννοσηρότητες δεν μεταβάλλουν το γεγονός ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ενέχει αυξημένο κίνδυνο έναντι των συγκριτών, κάτι που αποδεικνύεται και στη μελέτη σε ηλικιωμένους. Η CHMP αναγνωρίζει ότι ένα φάρμακο που προκαλεί επιμήκυνση του διαστήματος QT_c δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών και καρδιακής ασφάλειας που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας σε ό,τι αφορά τη συχνότητα εμφάνισης κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να εκληφθούν ως υποκατάστατοι δείκτες της επιμήκυνσης του διαστήματος QT_c, καθώς στην ομάδα της μοξιφλοξασίνης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας και καρδιακής ανακοπής. Επιπλέον, τα δεδομένα από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας καταδεικνύουν ότι παρατηρούνται σημαντικές και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την επιμήκυνση του διαστήματος QT_c. Τα δεδομένα από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς έλαβαν μοξιφλοξασίνη παρά τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις που περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ και, συνεπώς, η ενίσχυση των εν λόγω προφυλάξεων στην ΠΧΠ είναι απίθανο να επιφέρει σημαντική αλλαγή στη συμπεριφορά. Το γεγονός ότι η μοξιφλοξασίνη μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό προκάλεσε ανησυχίες σχετικά με το ενδεχόμενο ηπατοτοξικότητας. Τα ποσοστά αυθόρμητης αναφοράς είναι υψηλότερα για τη ενδοφλέβια/διαδοχική χορήγηση θεραπείας σε σύγκριση με τη χορήγηση θεραπείας από το στόμα και το επιχείρημα του αιτούντος ότι το γεγονός αυτό μπορεί να ερμηνευθεί βάσει του μεγαλύτερου ιστορικού νοσηρότητας στον πληθυσμό που έλαβε ενδοφλέβια/από το στόμα θεραπεία σε σύγκριση με τον πληθυσμό που έλαβε θεραπεία με μοξιφλοξασίνη μόνο από το στόμα μπορεί να γίνει εν μέρει αποδεκτό. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά ενδέχεται να υποδεικνύουν έναν πραγματικό αυξημένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας για το ενδοφλέβιο σκεύασμα. Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη χορήγηση μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα, το μεγαλύτερο ιστορικό θνησιμότητας/κλινικής παρακολούθησης ίσως να εξηγεί εν μέρει τα αυξημένα ποσοστά, αλλά το γεγονός ότι σχετίζεται με μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα του ενδοφλέβιου σκευάσματος παραμένει αληθοφανές. Τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η μοξιφλοξασίνη ενέχει κίνδυνο σοβαρής ηπατοτοξικότητας τουλάχιστον διπλάσιο από τους συγκριτές και η CHMP κρίνει ότι η συνεκτικότητα των εν λόγω εκτιμήσεων κινδύνων αποτελεί ισχυρή ένδειξη αυξημένου κινδύνου ηπατοτοξικότητας,

γεγονός που υποστηρίζει τη μη χρήση της ως θεραπείας πρώτης γραμμής για τις προτεινόμενες ενδείξεις. Συμπερασματικά, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη χορήγηση μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας και των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων κρίνονται επαρκή, όχι όμως απόλυτα πειστικά και υποδεικνύουν ότι η χορήγηση μοξιφλοξασίνης ενδοφλέβια/από το στόμα δεν συγκαταλέγεται μεταξύ των βέλτιστων θεραπειών για καμία από τις συγκεκριμένες ενδείξεις. Η CHMP δεν συμφωνεί με το επιχείρημα ότι η σχέση οφέλους—κινδύνου είναι διαφορετική για τους ασθενείς που χρειάζονται αρχικά ενδοφλέβια θεραπεία καθώς, έτσι, μπορεί να υποστηριχθεί ότι οι εν λόγω ασθενείς διατρέχουν στην πραγματικότητα μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο αιτών παρουσίασε περίληψη της παρακολούθησης της ευαισθησίας των σχετικών βακτηριακών ειδών στη μοξιφλοξασίνη, βάσει μιας συστηματικής επισκόπησης της βιβλιογραφίας. Τα δεδομένα δεν αποκάλυψαν καμία νέα μείωση στην ευαισθησία στη μοξιφλοξασίνη και ο αιτών απεφάνθη ότι η ευαισθησία των σχετικών ειδών αντικατοπτρίζεται επαρκώς στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ χωρίς σημαντικές τάσεις ή αλλαγές. Ο αιτών συζήτησε επίσης τη σκοπιμότητα της ευρωπαϊκής επιτήρησης, προτείνοντας να αναλάβει ένα ετήσιο σχέδιο επιτήρησης για τη συλλογή δεδομένων ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) μοξιφλοξασίνης στις ευρωπαϊκές χώρες. Η CHMP έκρινε ότι οι επισκοπήσεις της βιβλιογραφίας δεν ήταν ούτε έγκυρες ούτε χρήσιμες. Οποιαδήποτε προοπτική μελέτη επιτήρησης πρέπει να είναι πολύ προσεκτικά σχεδιασμένη ώστε τα δεδομένα που συλλέγονται ανά έτος να μπορούν να συγκρίνονται με κάποιον βαθμό εμπιστοσύνης και η πρόταση του αιτούντος δεν πληροί αυτή την απαίτηση. Εάν τέτοιου είδους δεδομένα κριθούν απαραίτητα, ο αιτών θα πρέπει να χρησιμοποιήσει τα ήδη υπάρχοντα προγράμματα, τα οποία είναι επαρκώς σχεδιασμένα για τη συλλογή αξιόπιστων δεδομένων προοπτικά.

Ο αιτών εξέτασε τους πολυάριθμους παράγοντες που επηρεάζουν το διάστημα QT και δήλωσε ότι ενώ η επιμήκυνση του διαστήματος QT_c χρησιμοποιείται ευρέως ως υποκατάστατος δείκτης για τον κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιακής αρρυθμίας, όπως ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου (TdP), δεν υπάρχει συναίνεση για τον βαθμό επιμήκυνσης του διαστήματος QT που κρίνεται κλινικά σημαντικός. Η σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων μοξιφλοξασίνης και της αλλαγής του διαστήματος QT_c εξετάστηκε σε μελέτες πνευμονίας της κοινότητας και επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων και οι δοκιμές φάσης III κατέδειξαν παρόμοια αποτελέσματα για τη μοξιφλοξασίνη και τους συγκριτές. Στις κλινικές μελέτες φάσης III-IV τα ποσοστά καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών, καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το φάρμακο και σοβαρών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια για τη μοξιφλοξασίνη και τους συγκριτές. Τα στοιχεία αυτά αφορούν το συνολικό ποσοστό εμφάνισης κατά τη διάρκεια χορήγησης θεραπείας ενδοφλέβια/από το στόμα καθώς και κατά τη διάρκεια της αρχικής ενδοφλέβιας θεραπείας. Η ενδοφλέβια μοξιφλοξασίνη δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων που θα μπορούσαν να θεωρηθούν υποκατάστατα της σχετικής με το διάστημα QT_c αρρυθμίας. Ο αιτών απεφάνθη ότι η επιμήκυνση του διαστήματος QT_c που παρατηρείται με τη μοξιφλοξασίνη δεν μεταφράζεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κλινικών καρδιακών επεισοδίων, περιλαμβανομένων των αρρυθμιών, σε σύγκριση με άλλους παράγοντες. Ο αιτών πρότεινε την προσθήκη μιας παραγράφου για το διάστημα QT_c στην παράγραφο 4.4, καθώς και του ακόλουθου προειδοποιητικού πλαισίου στην αρχή της παραγράφου 4.4:

Στο ΗΚΓ ορισμένων ασθενών έχει καταδειχθεί ότι η μοξιφλοξασίνη επιμηκύνει το διάστημα QT_c. Η επιμήκυνση του διαστήματος QT ενδέχεται να αυξάνεται με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα λόγω της ταχείας ενδοφλέβιας έγχυσης. Συνεπώς, η έγχυση δεν πρέπει να διαρκεί λιγότερο από το συνιστώμενο χρονικό διάστημα των 60 λεπτών και δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια δόση μεγαλύτερη των 400 mg μία φορά την ημέρα. Βλέπε παράγραφο 4.3, 4.4 και 4.5.

Ο αιτών κρίνει ότι η προτεινόμενη ΠΧΠ περιέχει πλέον επαρκείς προειδοποιήσεις σε ό,τι αφορά τις ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο και τα προληπτικά μέτρα που ενδεχομένως πρέπει να λαμβάνονται πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση μοξιφλοξασίνης. Σε ό,τι αφορά την παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ, ο αιτών συμφώνησε να διαγραφούν τα κριτήρια διάχυσης δίσκων του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Δεδομένων (CLSI) και των ορίων ευαισθησίας της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) για αερόβια βακτήρια, αλλά διατήρησε τις συστάσεις του CLSI

για αναερόβιους μικροοργανισμούς στην ΠΧΠ, καθώς δεν έχουν θεσπισθεί όρια ευαισθησίας της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST), γεγονός που καθιστά τα πρότυπα του CLSI τα μοναδικά διαθέσιμα στοιχεία αναφοράς για την καθοδήγηση των γιατρών. Η CHMP δεν συμφωνεί με τα συμπεράσματα του αιτούντος, παρ' όλο που το προειδοποιητικό πλαίσιο κρίθηκε κατάλληλο. Το κείμενο που προτάθηκε για την παράγραφο 4.4 συμπύχθηκε ώστε να γίνει πιο σαφές.

Καθώς ορισμένα ζητήματα παρέμειναν αδιευκρίνιστα, η CHMP κατάρτισε έναν κατάλογο σημαντικών ζητημάτων προς διευθέτηση από τον αιτούντα. Ο αιτών παρείχε πρόσθετη τεκμηρίωση υποστηρίζοντας την ένδειξη της πνευμονίας της κοινότητας.

Αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας

Ο αιτών έκρινε ότι η ενδοφλέβια μοξιφλοξασίνη κατέδειξε μη κατωτερότητα ή ανωτερότητα σε έξι ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες μετείχαν περισσότεροι από 1.100 ασθενείς που έλαβαν μοξιφλοξασίνη. Η μοξιφλοξασίνη κατέδειξε αποτελεσματικότητα έναντι του *S. pneumoniae* και των παθογόνων που σχετίζονται με την άτυπη πνευμονία και ο αιτών εξέτασε επίσης δεδομένα που προέκυψαν από το δίκτυο ικανοτήτων CAPNETZ. Τέλος, ο αιτών ισχυρίστηκε ότι η μεγαλύτερη δραστηριότητα και η φαρμακοκινητική της μοξιφλοξασίνης αποτρέπει την επιλογή απομονωθέντων στελεχών *S. Pneumonia* ανθεκτικών στις κινολόνες. Η CHMP επεσήμανε ότι ενώ ικανοποιούνται τα προκαθορισμένα περιθώρια μη κατωτερότητας, τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η ενδοφλέβια μοξιφλοξασίνη δεν είναι εξίσου αποτελεσματική με τις βέλτιστες διαθέσιμες θεραπείες. Επιπλέον, οι συγκρίσεις που πραγματοποιήθηκαν δεν κρίνονται επαρκώς εμπεριστατωμένες και η συγκέντρωση δεδομένων δεν είναι κατάλληλη λόγω των μεγάλων διαφορών μεταξύ των θεραπειών σύγκρισης και μεταξύ των υπό θεραπεία πληθυσμών ασθενών. Σε ότι αφορά τους παθογόνους μικροοργανισμούς που σχετίζονται με την άτυπη πνευμονία, τα δεδομένα πρέπει να ερμηνευθούν με εξαιρετική προσοχή. Ο επιπολασμός ανθεκτικότητας μεταξύ των πνευμονιοκόκκων παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση στην ΕΕ και αυτό αντικατοπτρίζεται σε διάφορες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας, περιλαμβανομένης της ανάγκης χρήσης υψηλών δόσεων παραγόντων βήτα-λακτάμης, συνδυαστικής θεραπείας ή χρήσης φθοριοκινολονών σε ορισμένες περιοχές. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την κατάδειξη της ενεργούς δραστηριότητας της μοξιφλοξασίνης έναντι πνευμονιοκόκκων μη ευαίσθητων σε άλλες φθοριοκινολόνες ως αποτέλεσμα της επίκτητης ανθεκτικότητας. Τα δεδομένα από το CAPNETZ, όπως και τα δεδομένα της μετα-ανάλυσης, δεν υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι η μοξιφλοξασίνη είναι καλύτερη από τις εναλλακτικές θεραπείες. Οι φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές προβλέψεις της σχετικής πιθανότητας επιλογής ανθεκτικών στελεχών για τη λεβοφλοξασίνη και τη μοξιφλοξασίνη είναι επιστημονικά αληθοφανείς, όχι όμως πλήρως επικυρωμένες από κλινικής απόψεως. Οι τάσεις που περιγράφηκαν απαιτούν πολυετή παρατήρηση προτού καθιερωθεί σαφής συσχετισμός μεταξύ της χρήσης φθοριοκινολονών και σχημάτων ανθεκτικότητας, περιλαμβανομένων των σχημάτων μετάλλαξης. Η προτεινόμενη περιορισμένη ένδειξη δεν αποκλείει τη χρήση της μοξιφλοξασίνης για την αρχική θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας σύμφωνα με τις τοπικές/περιφερειακές/εθνικές κατευθυντήριες γραμμές. Συμπερασματικά, η CHMP αποδέχεται ότι η μοξιφλοξασίνη μπορεί να ενδείκνυται για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας, ωστόσο, παρά τα δεδομένα, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η ασφάλεια και η σχέση οφέλους—κινδύνου ήταν οι βασικοί παράγοντες ανησυχίας που έδωσαν το έναυσμα για την εκκίνηση της διαδικασίας παραπομπής και, συνεπώς, το συμπέρασμα ότι η μοξιφλοξασίνη παρουσιάζει αποδεκτή αποτελεσματικότητα πρέπει να τεθεί υπό όρους.

Ασφάλεια στη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας

Ο αιτών επανέλαβε ότι οι αλλαγές στο διάστημα QT_c που παρατηρήθηκαν δεν μεταφράζονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κλινικού καρδιακού επεισοδίου. Σε περισσότερους από 15.000 ασθενείς που μετείχαν σε κλινικές μελέτες και σε περισσότερους από 90.000 ασθενείς που μετείχαν στις μελέτες της φάσης που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν παρατηρήθηκαν ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών καρδιακών επεισοδίων οφειλόμενων στη θεραπεία ήταν παρόμοια με αυτή των συγκριτών. Ο αιτών παρουσίασε ξανά δεδομένα που αντλήθηκαν από τις μελέτες πνευμονίας της κοινότητας, δηλώνοντας ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ήταν ελαφρώς λιγότερο συχνές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μοξιφλοξασίνη. Τα τοξικολογικά πειράματα δεν καταδεικνύουν ότι το ήπαρ αποτελεί

το κατ' εξοχήν όργανο στόχο για τη μοξιφλοξασίνη και δεν προσδιορίζονται συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου για σοβαρά ηπατικά επεισόδια. Η CHMP διατήρησε την πρότερη θέση της, καθώς δεν υποβλήθηκαν νέα δεδομένα. Οι απλές συγκρίσεις μεταξύ της μοξιφλοξασίνης και των αναλυθέντων συγκριτών είναι παραπλανητικές λόγω της ποικιλίας των θεραπειών σύγκρισης που χρησιμοποιήθηκαν. Η προηγούμενη αξιολόγηση των επιδράσεων της μοξιφλοξασίνης στο διάστημα QT_c κατέδειξε συσχετισμό μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και του διαστήματος QT_c σε υγιή υποκείμενα, ενώ οι αυξήσεις του διαστήματος QT_c ήταν σημαντικά υψηλότερες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα μετά τη χορήγηση μοξιφλοξασίνης έναντι εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν αξιοσημείωτη αύξηση του διαστήματος QT_c σε περιπτώσεις ενδοφλέβιας χορήγησης μοξιφλοξασίνης σε σύγκριση με τη χορήγηση μοξιφλοξασίνης από το στόμα. Τα υποβληθέντα δεδομένα ΗΚΓ και η ανάλυση εξωκείμενων τιμών του διαστήματος QT_c κατέδειξαν σταθερά αυξημένο κίνδυνο για τη μοξιφλοξασίνη στις μελέτες με δεδομένα από ΗΚΓ. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να σχετίζονται με αρρυθμίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και, συνεπώς, οι ανησυχίες σχετικά με την ηπατοτοξικότητα επαναδιατυπώθηκαν. Με βάση τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και τη σχέση οφέλους—κινδύνου, η CHMP διατηρεί τη θέση της ότι αμφότερες οι ενδείξεις για ενδοφλέβια χορήγηση μοξιφλοξασίνης πρέπει να προσδιορίζονται με βάση την ίδια διατύπωση, όπως για την ένδειξη επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων.

Ο αιτών παρέσχε προφορικές εξηγήσεις ενώπιον της CHMP τον Μάιο του 2009, κατά τη διάρκεια των οποίων επαναλήφθηκαν τα επιχειρήματα και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν παλαιότερα στο πλαίσιο των γραπτών απαντήσεων. Η CHMP διατήρησε την πρότερη θέση της. Επιπλέον, ζητήθηκε από τον αιτούντα να δεσμευθεί ότι θα τροποποιήσει την ΠΧΠ για τα δισκία μοξιφλοξασίνης ώστε να εναρμονιστεί με αυτήν του ενδοφλέβιου σκευάσματος, και να διευκρινίσει ότι τα δισκία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων και για την πνευμονία της κοινότητας ανεξαρτήτου σοβαρότητας μόνο όταν η ενδοφλέβια θεραπεία έχει ήδη επιφέρει σημαντική βελτίωση στην κατάσταση της υγείας του ασθενούς ώστε η εναλλαγή σε θεραπεία χορηγούμενη από το στόμα να κρίνεται κατάλληλη. Η CHMP συμφώνησε για τη διατύπωση που πρέπει να προστεθεί και ενημέρωσε τον αιτούντα.

Συμπερασματικά, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η αποτελεσματικότητα της μοξιφλοξασίνης για τις δύο αιτούμενες ενδείξεις δεν είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακή. Σε αρκετές περιπτώσεις, το κάτω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης (ΔΕ) 95% για τις διαφορές της θεραπείας σε μεμονωμένες μελέτες θεωρείται αμφισβητήσιμο με περιστατικά σημαντικής αριθμητικής κατωτερότητας της μοξιφλοξασίνης έναντι των συγκριτών. Σε ό,τι αφορά τις αιτούμενες ενδείξεις δεν υπάρχει κανένα αναμενόμενο πλεονέκτημα της μοξιφλοξασίνης έναντι των εγκεκριμένων φθοριοκινολονών, εκτός από τη σιπροφλοξασίνη στην πνευμονία της κοινότητας (λόγω της εγγενούς χαμηλής δραστηριότητας της σιπροφλοξασίνης έναντι του *S. pneumoniae*). Ειδικότερα, δεν υπάρχουν κλινικές αποδείξεις για τη στήριξη του ισχυρισμού ότι η μοξιφλοξασίνη μπορεί να παραμένει κλινικά ενεργή έναντι οργανισμών με επίκτητη μειωμένη ευαισθησία σε άλλες φθοριοκινολόνες. Παρότι τα δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι επαρκή για τη στήριξη της ένδειξης για χρήση στην πνευμονία της κοινότητας, υποδεικνύουν ότι η μοξιφλοξασίνη ενδέχεται να μην είναι εξίσου αποτελεσματική με ορισμένες άλλες εναλλακτικές θεραπείες.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι η χορήγηση ενδοφλέβιας μοξιφλοξασίνης για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας ή των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων πρέπει να προσδιορισθεί ως ακολούθως:

[Μοξιφλοξασίνη] 400 mg διάλυμα προς έγχυση, ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- πνευμονίας της κοινότητας
- επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων

Η μοξιφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται μόνο όταν η χορήγηση αντιβακτηριακών φαρμάκων, τα οποία συνήθως συνιστώνται για την αρχική θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων, κρίνεται ακατάλληλη.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στις επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών φαρμάκων.

Η αποτελεσματικότητα της μοξιφλοξασίνης στις δύο αιτούμενες ενδείξεις θεωρείται επαρκής.

Το προφίλ ασφάλειας της μοξιφλοξασίνης χορηγούμενης από το στόμα ισχύει επίσης και για την ενδοφλέβια μοξιφλοξασίνη και υπάρχουν ιδιαίτερες ανησυχίες σχετικά με την ηπατοτοξικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τις επιδράσεις της μοξιφλοξασίνης στην καρδιακή αγωγιμότητα. Οι κίνδυνοι ενδέχεται να είναι ακόμα μεγαλύτεροι με την ενδοφλέβια χρήση λόγω των διαφορών στα φαρμακοκινητικά δεδομένα και, ενδεχομένως, λόγω της μεγαλύτερης προδιάθεσης που παρουσιάζουν οι ασθενείς με σοβαρότερη πνευμονία της κοινότητας και επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων στην ανάπτυξη συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λαμβανομένων υπόψη των ως άνω εκτιμήσεων, η CHMP δεν υποστήριξε τον ισχυρισμό του αιτούντος ότι η διαφορά στη σχέση οφέλους—κινδύνου μεταξύ της χορήγησης από το στόμα και της ενδοφλέβιας χορήγησης αιτιολογεί τη μη προσδιορισμένη ένδειξη για την ενδοφλέβια χορήγηση μοξιφλοξασίνης στη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας.

Εκτιμώντας ότι,

- η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας μοξιφλοξασίνης (μετά την οποία ακολουθεί χορήγηση της ουσίας από το στόμα) για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας και των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων έχει τεκμηριωθεί. Ωστόσο, το προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας μοξιφλοξασίνης που χορηγείται για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας ή των επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων εγείρει ορισμένες ανησυχίες, ειδικότερα σε ό,τι αφορά την ηπατοτοξικότητα και τις επιδράσεις της καρδιακής αγωγιμότητας
- η σχέση οφέλους—κινδύνου για τη χορήγηση μοξιφλοξασίνης για τη θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων κρίθηκε ευνοϊκή μόνο όταν η χορήγηση αντιβακτηριακών φαρμάκων, τα οποία συνήθως συνιστώνται για την αρχική θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων, κρίνεται ακατάλληλη

η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος καθώς και τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙΙ, για το Octegra και τις επινοηθείσες ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

Σημείωση: Αυτή η ΠΧΠ, Επισήμανση και Φύλλο Οδηγιών είναι η ισχύουσα έκδοση απο την Απόφαση της Επιτροπής.

Κατόπιν της Απόφασης της Επιτροπής οι Αρμόδιες Αρχές των Κρατών Μελών σε συνεργασία με το Κράτο Μέλος Αναφοράς, θα αναθεωρήσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπου απαιτείται. Συνεπώς αυτή η ΠΧΠ, Επισήμανση και φύλλο οδηγιών μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν απαραίτητα το παρόν κείμενο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OCTEGRA και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 400 mg / 250 ml διάλυμα για έγχυση
[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μια φιάλη ή ένας σάκκος 250 ml περιέχει 400 mg moxifloxacin (ως hydrochloride).
1 ml περιέχει 1.6 mg moxifloxacin (ως hydrochloride).

Έκδοχα: 250 ml διαλύματος για έγχυση περιέχουν 34 mmol νατρίου

Για την πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ.παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση
Διαφανές, κίτρινο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το OCTEGRA ενδείκνυνται 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

400 mg moxifloxacin εγχυόμενα εφ'άπαξ 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 απο του στόματος θεραπεία μέσα σε 4 ημέρες (CAP) ή 6 ημέρες (cSSSI). Η συνιστώμενη συνολική διάρκεια της ενδοφλέβιας και απο 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 περιτατιτικούς 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

Παιδιά και έφηβοι

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-T, 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.
- Κύηση και γαλουχία (δείτε παράγραφο 4.6).
- Παιδιά και έφηβοι σε ανάπτυξη.
- 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

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 εφ'απαξ ημερησίως δε θα πρέπει να υπερβαίνεται. Για περισσότερες λεπτομέρειες δείτε παρακάτω και αναφερθείτε στις παραγράφους 4.3 & 4.5.

- Η θεραπεία με Moxifloxacin θα πρέπει να διακοπεί εάν τα σημάδια 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 αγγειακές αρρυθμίες (συμπερ. torsades de pointes) και καρδιακή ανακοπή. Δείτε 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. Δείτε επίσης την παράγραφο 4.3.

Η χρήση της Moxifloxacin θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα σχετιζόμενα κλινικά με σημαντική βραδυκαρδία. Δείτε επίσης την παράγραφο 4.3. Οι γυναίκες και οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι σε επιδράσεις των φαρμάκων που επιμήκυνουν το διάστημα QT όπως η Moxifloxacin και συνεπώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.

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.

- Έχουν αναφερθεί κατά την πρώτη χορήγηση με φθοροκινολόνες, συμπεριλαμβανομένης και της moxifloxacin, υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις. Αναφυλακτοειδής αντιδράσεις μπορούν να εξελιχθούν σε απειλητικό για τη ζωή σόκ, ακόμη και μετά την πρώτη χορήγηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η moxifloxacin θα πρέπει να διακόπτεται και η κατάλληλη θεραπεία (π.χ. θεραπεία για το σόκ) θα πρέπει να εφαρμόζεται.
- Έχουν αναφερθεί με τη moxifloxacin περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας πιθανώς εξελισσόμενες σε ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παρ.4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να επικοινωνούν με το γιατρό τους πριν συνεχίσουν τη θεραπεία εάν οι ενδείξεις και τα συμπτώματα της κεραυνοβόλου 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.
- Έχουν αναφερθεί με τη moxifloxacin περιπτώσεις φυσαλιδώδους 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.
- Οι κινολόνες είναι γνωστό, ότι προκαλούν σπασμούς. Η χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές του ΚΝΣ, που μπορεί να προδιαθέτουν σε σπασμούς ή να μειώνουν τον ουδό εμφάνισης σπασμών.
- 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 με 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.
- 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.
- Η moxifloxacin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μυασθένεια gravis διότι μπορεί να επιδεινωθούν τα συμπτώματα.
- 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 moxifloxacin και να ξεκουράσουν το προσβεβλημένο μέλος (-η).
- Ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ή επιβεβαιωμένη ένδεια γλυκόζης-6-φώσφορο αφυδρογονάσης είναι επιρρεπείς σε αιμολυτικές αντιδράσεις, όταν θεραπεύονται με κινολόνες. Επομένως, η moxifloxacin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

- Εάν επηρεασθεί η όραση ή παρουσιαστούν άλλες επιδράσεις στα μάτια, θα πρέπει αμέσως να συμβουλευτείτε έναν οφθαλμίατρο.
- Οι κινολόνες, έχουν δείξει, ότι 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.
- Η κλινική αποτελεσματικότητα της moxifloxacin στη θεραπεία των σοβαρών λοιμώξεων των εγκαυμάτων, στην περιτονίτιδα, στα μείζοντα αποστήματα, και στις 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 διαίτα.
- Η θεραπεία με moxifloxacin μπορεί να αλληλεπιδράσει με τον έλεγχο καλλιέργειας *Mycobacterium* spp. καταστέλλοντας τη μυκοβακτηριακή ανάπτυξη προκαλώντας ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.
- 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 αντιβακτηριδιακό παράγοντα (βλ.παράγραφο 5.1).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Επιπρόσθετη επίδραση στο QT διάστημα μεταξύ της 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 points. 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)
- 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, diphemanil).

Η χρήση της Moxifloxacin θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα καλίου 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 πλάσματος γλιβενκλαμίδης. 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 στην δραστικότητα των από του στόματος αντιπηκτικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβακτηριδιακούς παράγοντες, ιδιαίτερα φθοροκινολόνες, 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 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 τη τροφή, συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοκομικών προϊόντων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια της moxifloxacin, σε ανθρώπους κατά την κύηση δεν έχει διερευνηθεί. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παρ. 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Λόγω του πειραματικού κινδύνου βλάβης από τις φθοροκινολόνες 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 φθοροκινολόνες, δεν πρέπει να γίνεται χρήση της moxifloxacin σε εγκύους γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

Γαλουχία

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 φθοροκινολόνες 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).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση της moxifloxacin στην ικανότητα οδήγησης και του χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι φθοροκινολόνες συμπεριλαμβανομένης της moxifloxacin 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, 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 παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με moxifloxacin 400 mg χορηγούμενης από του στόματος ή ενδοφλέβια ταξινομούνται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας:

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

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συνήθεις $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Ασυνήθεις $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Πολύ Σπάνιες $< 1/10.000$
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Υπερλοιμώξεις λόγω ανθεκτικών βακτηρίων ή μυκητών π.χ. στοματική και κολπική Candidiasis			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		Αναιμία Λευκοπενία(ες) Ουδετεροπενία Θρομβοκυτοπενία Θρομβοκυταραιμία Ιωσηνοφιλία του αίματος Επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης/ αύξηση του INR		Αύξηση των επιπέδων προθρομβίνης / μείωση του INR
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αλλεργική αντίδραση (βλ.παρ.4.4)	Αναφυλαξία συμπερ. πολύ σπάνια απειλητικού για τη ζωή σοκ.(βλ.παρ.4.4) Αλλεργικό οίδημα / αγγειοοίδημα (συμπερ. οίδημα του λάρυγγα, πιθανώς απειλητικό για τη ζωή) (βλ.παρ.4.4)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερλιπιδαιμία	Υπεργλυκαιμία Υπερουριχαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αγχώδεις αντιδράσεις Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα / ανησυχία	Συναισθηματική αστάθεια Κατάθλιψη (σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις πιθανώς με αποκορύφωμα την επικίνδυνη προς τον εαυτό του συμπεριφορά) Παραίσθηση	Αποπροσωποποίηση Ψυχωσικές αντιδράσεις (πιθανώς με αποκορύφωμα την επικίνδυνη προς τον εαυτό τους συμπεριφορά)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη	Παρ- και Δυσαισθησία Διαταραχή της γεύσης (συμπερ. αγευσία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις) Σύγχυση και αποπροσανατολι- σμός Διαταραχή ύπνου	Υπαισθησία Διαταραχές όσφρησης (συμπερ. ανοσμία) Παράξενα όνειρα Διαταραχή συντονισμού (συμπ. διαταραχών στο βάδισμα, ιδιαίτερα λόγω ζάλης ή	Υπεραισθησία

		(κυρίως αϋπνία) Τρόμος Ίλιγγος Υπνηλία	ιλίγγου). Επιληπτικές κρίσεις συμπ. grand mal σπασμών Διαταραχή της προσοχής Διαταραχές της ομιλίας Αμνησία	
Διαταραχές των οφθαλμών		Διαταραχές της όρασης συμπ. διπλωπία και θολή όραση (ιδιαίτερα κατα την διάρκεια των αντιδράσεων του ΚΝΣ) βλ. παρ. 4.4		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοή	
Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές	Επιμήκυνση του διαστήματος QT σε ασθενείς με υποκαλιαιμία (βλ. παρ. 4.4)	Επιμήκυνση του διαστήματος QT (βλ. παρ. 4.4) Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία Κολπική μαρμαρυγή Στηθάγχη Αγγειοδιαστολή	Κοιλιακές ταχυ αρρυθμίες Συγκοπή (δηλαδή οξεία και μικρής διάρκειας απώλεια συνείδησης) Υπέρταση Υπόταση	Απροσδιόριστες αρρυθμίες Δίκην ριπιδίου κοιλιακή ταχυκαρδία (torsade de points βλ. παραγραφο 4.4) Καρδιακή ανακοπή (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια (συμπερ. ασθματικών καταστάσεων)		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία Έμετος Γαστροεντερικοί και κοιλιακοί πόννοι Διάρροια	Ανορεξία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Μετεωρισμός Γαστρίτις Αύξηση της αμυλάσης	Δυσφαγία Στοματίτις σχετιζόμενη με αντιβιοτικά κολίτιδα (συμπερ. Ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδεόμενη με επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή, βλ. παρ. 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 πιθανώς να οδηγή σε ηπατική ανεπάρκεια απειλητική για τη ζωή (συμπερ. θανατηφόρων περιπτώσεων, βλ. παρ. 4.4).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση Ξηροδερμία		Φυσαλιδώδους τύπου αντιδράσεις του δέρματος όπως σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (πιθανώς απειλητικές για τη ζωή, βλ.παρ.4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Αθραλγία Μυϊαλγία	Τενοντίτις (βλ.παρ.4.4) Κράμπες των μυών Μυϊκή σύσπαση	Ρήξη των τενόντων (βλ.παρ.4.4) Αθρίτιδα Μυϊκή ακαμψία Παρόξυνση των συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis (βλ.παρ.4.4)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αφυδάτωση	Νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αύξησης της 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 απο του στόματος θεραπεία:

Συνήθεις: Αύξηση της γ-GT

Ασυνήθεις: Κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, υπόταση, οίδημα, κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά (συμπερ. ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδέεται με επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή βλ.παρ.4.4), επιληπτικές κρίσεις συμπερ. grand mal σπασμών (βλ.παρ.4.4), παραισθήσεις, νεφρική δυσλειτουργία (συμπερ. αύξησης στην BUN και την κρεατινίνη)νεφρική ανεπάρκεια (βλ.παράγραφο 4.4)

Υπήρξαν πολύ σπάνιες 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 moxifloxacin: παροδική απώλεια οράσεως, υπερνατριαιμία, υπερασβεστιαμία, αιμόλυση, ραβδομυόλυση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας (βλ.παρ.4.4).

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 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 στην συστηματική έκθεση στη moxifloxacin σε περιπτώσεις από του στόματος υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβακτηριακές κινολόνες, Φθοροκινολόνες, Κωδικός ATC: J01MA14

Τρόπος δράσης

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

PK/PD

Η εξουδετέρωση των βακτηρίων είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση των φθοροκινολονών. Φαρμακοδυναμικές μελέτες των φθοροκινολονών σε μοντέλα λοίμωξης ζώων και σε ανθρώπινες μελέτες δείχνουν ότι ο πρώτος καθορισμός αποτελεσματικότητας είναι η αναλογία AUC_{24}/MIC .

Μηχανισμός Αντοχής

Η αντίσταση στις φθοροκινολόνες μπορεί να αυξηθεί μέσα από τις μεταλλάξεις της γυράσης του DNA και της τοποϊσομεράσης IV. Άλλοι μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν υπέρ έκφραση εκροής αντλιών, μη διαπερατότητα και προστασία μέσω πρωτεϊνών της γυράσης του DNA.

Διασταυρούμενη αντοχή θα πρέπει να αναμένεται ανάμεσα στη moxifloxacin και άλλες φθοροκινολόνες. Η δράση της moxifloxacin δεν επηρεάζεται από μηχανισμούς αντοχής που είναι ειδική για αντιβακτηριακούς παράγοντες άλλων κατηγοριών.

Όρια

EUCAST κλινικά όρια MIC για τη moxifloxacin (31-01-2006):

Οργανισμός	Ευαισθησία	Αντοχή
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S.pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Streptococcus</i> Groups A,B,C,G	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H.influenzae</i> & <i>M. Catarrhalis</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</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 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 κριτήρια επεξηγήσεων παραμένουν υπό καθορισμό (αρνητικά κατά Gram αναερόβια).		

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

Τα 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)
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Αναερόβιοι μικροοργανισμοί</u> <i>Prevotella spp</i>
<u>"Άλλοι" μικροοργανισμοί</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</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> *
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά-Gram μικρο-οργανισμοί</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Αναερόβιοι μικρο-οργανισμοί</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Κληρονομικά ανθεκτικοί οργανισμοί
<u>Αερόβιοι αρνητικοί κατά Gram μικροοργανισμοί</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Έχει ικανοποιητικά αποδειχθεί δράση σε κλινικές μελέτες. + ο ανθεκτικός στη methicillin <i>S.aureus</i> έχει υψηλή πιθανότητα αντίστασης στις φθοροκινολόνες. Έχει αναφερθεί απο για τον ανθεκτικό στην methicillin <i>S.aureus</i> ότι το ποσοστό αντίστασης στη moxifloxacin είναι > 50%. # Στελέχη που παράγουν ESBL είναι επίσης συνήθως ανθεκτικά στις φθοροκινολόνες

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/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%.

Σε 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 (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 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 επιθύλιο εσωτερικό υγρό αντίστοιχα 2.2h μετά από μια από του στόματος δόση. Η αντίστοιχη μέγιστη συγκέντρωση στα φαρυγγικά μακροφάγα ανέρχεται σε 56.7mg/kg. Σε φυσαλλιδώδες δέρμα παρατηρήθηκαν οι συγκεντρώσεις υγρού 1,75Mg/l 10 h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Στο διάκενο του υγρού ο χρόνος ελεύθερης συγκέντρωσης κατανέμεται ομοίως με εκείνη στο πλάσμα όπου βρέθηκε με ελεύθερες μέγιστες συγκεντρώσεις 1.0mg/l (γεωμετρικός μέσος) επιτυγχάνοντας περίπου 1.8 h μετά από ενδοφλέβια 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 περίοδο ημίσειας ζωής περίπου 12 ώρες. Η μέση εμφανής 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 επαναρόφηση του φαρμάκου από τους νεφρούς. Ταυτόχρονη χορήγηση moxifloxacin με ρανιτιδίνη ή προβενεκίδη δε μετέβαλε τη νεφρική κάθαρση του μητρικού φαρμάκου.

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).

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 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

Σε συμβατικές επαναλαμβανόμενης δόσης μελέτες, η moxifloxacin έδειξε αιματολογική και ηπατική τοξικότητα σε τρωκτικά και μη τρωκτικά. Τοξικές αντιδράσεις στο ΚΝΣ παρατηρήθηκε σε πιθήκους. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων moxifloxacin ή μετά απο 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 για πάνω από 50 λεπτά.

Κατόπιν ενδαρτηριακής χορήγησης, παρατηρήθηκαν, φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, στον περιαρτηριακό μαλακό ιστό, υποδεικνύοντας ότι η ενδαρτηριακή 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 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 πάνω από 60 λεπτά.

Μελέτες αναπαραγωγής, που διενεργήθηκαν σε 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. 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 κυριοτέρων διαρθρωτικών αρθρώσεων σε ζώα, που δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξή τους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο χλωριούχο
υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση pH)
νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση pH)
ύδωρ για ενέσιμα διαλύματα.

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 από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

σάκος πολυολεφίνης 3 χρόνια

γυάλινο φιαλίδιο 5 χρόνια

Χρησιμοποιείστε αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα και / ή τη διάλυση.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση

Να μην ψύχεται ή καταψύχεται.

6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Σάκκοι πολυολεφίνης με στόμιο από πολυπροπυλένιο σφραγισμένο μέσα σε φύλλο αλουμινίου.

Διαθέσιμη συσκευασία των 250 ml σε κουτιά των 5 και 12 σάκκων.

Φιάλες από γυαλί (τύπου 2) με πώματα από χλωροβουτυλαίνιο καουτσούκ. Η φιάλη των 250 ml είναι συσκευασμένη σε κουτί. Το προϊόν είναι διαθέσιμο σε κουτιά των 1 και 5 φιαλών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις για τη διάθεση και διακίνηση του προϊόντος

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 αποθηκεύεται το διάλυμα προς έγχυση σε ψυγείο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλ.}>

<{φαξ}>

<{email}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ - ΓΥΑΛΙΝΗ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

OCTEGRA και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 400 mg / 250 mg διάλυμα για έγχυση
[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Moxifloxacin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει sodium chloride, hydrochloric acid (για ρύθμιση του pH), sodium hydroxide (για ρύθμιση του pH), και water for injections.
Περιεχόμενο του νατρίου: 34 mmol/250 ml

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μια φιάλη 250 ml διάλυμα για έγχυση
Στοιχείο πολυσυσκευασίας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Εγχύεται σε σταθερή διάρκεια ροής πάνω από 60 λεπτά.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών της συσκευασίας πριν από τη χρήση.
Μόνο για μια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα και/ ή τη διάλυση

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην το ψύχετε ή καταψύχετε.

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΛΕΙΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΑΔΕΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με αιτιολογημένη ιατρική συνταγή φυλασσόμενη επί διετία και επιπλέον τα αναφερόμενα στις Εγκυκλίους του ΕΟΦ αρ. πρωτ. 6826/2.2.2005 και 13806/2.3.05.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ – ΓΥΑΛΙΝΗ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OCTEGRA 400 mg / 250 ml διάλυμα για έγχυση
[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Moxifloxacin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει sodium chloride, hydrochloric acid (για ρύθμιση του pH), sodium hydroxide (για ρύθμιση του pH), και water for injections
Περιεχόμενο νατρίου: 34 mmol/250 ml

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 φιάλες με 250 ml διάλυμα για έγχυση
Πολυσυσσκευασία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Εγχυόμενη σε συνεχή διάρκεια ροής πάνω από 60 λεπτά.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών της συσκευασίας πριν από τη χρήση
Μόνο για μια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα και/ ή τη διάλυση

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.
Μην το ψύχετε ή καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Να απορρίπτεται κάθε μη χρησιμοποιημένο διάλυμα

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με αιτιολογημένη ιατρική συνταγή φυλασσόμενη επί διетία και επιπλέον τα αναφερόμενα στις Εγκυκλίους του ΕΟΦ αρ. πρωτ. 6826/2.2.2005 και 13806/2.3.05.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΕΡΙΤΙΛΗΓΜΑ & ΣΑΚΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OCTEGRA και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 400 mg / 250 ml διάλυμα για έγχυση
[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Moxifloxacin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 σάκκος 250 ml περιέχει 400 mg moxifloxacin (ως hydrochloride)
1 ml περιέχει 1.6 mg moxifloxacin ως hydrochloride

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει sodium chloride, hydrochloric acid (για ρύθμιση του pH), sodium hydroxide (για ρύθμιση του pH) και water for injections
Περιεχόμενο νατρίου: 34 mmol/250 ml

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ένας σάκκος με 250 ml διάλυμα για έγχυση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Εγχύεται σε σταθερή διάρκεια ροής πάνω από 60 λεπτά.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Μόνο για μια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα και/ ή τη διάλυση

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.
Μην το ψύχετε ή καταψύχετε

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με αιτιολογημένη ιατρική συνταγή φυλασσόμενη επί διетία και επιπλέον τα αναφερόμενα στις Εγκυκλίους του ΕΟΦ αρ. πρωτ. 6826/2.2.2005 και 13806/2.3.05.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΕΡΙΤΙΛΙΓΜΑΤΟΣ - ΣΑΚΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OCTEGRA και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 400 mg / 250 ml διάλυμα για έγχυση
[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Moxifloxacin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει sodium chloride, hydrochloric acid (για ρύθμιση του pH), sodium hydroxide (για ρύθμιση του pH) και water for injections
Περιεχόμενο νατρίου: 34 mmol/250 ml

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σάκκοι με 250 ml διάλυμα για έγχυση
12 σάκκοι με 250 ml διάλυμα για έγχυση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Εγχύεται σε σταθερή διάρκεια ροής πάνω από 60 λεπτά.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Μόνο για μια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα και/ ή τη διάλυση

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.
Μην το ψύχετε ή καταψύχετε

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με αιτιολογημένη ιατρική συνταγή φυλασσόμενη επί διετία και επιπλέον τα αναφερόμενα στις Εγκυκλίους του ΕΟΦ αρ. πρωτ. 6826/2.2.2005 και 13806/2.3.05.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

OCTEGRA και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 400 mg / 250 ml διάλυμα για έγχυση

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Δραστική ουσία: Moxifloxacin

Διαβάστε προσεκτικά αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, παρακαλούμε ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Αν κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνεται σοβαρή, ή εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το OCTEGRA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το OCTEGRA
3. Πως να χρησιμοποιήσετε το OCTEGRA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πως να φυλάσσεται το OCTEGRA
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ OCTEGRA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Avelox περιέχει τη δραστική ουσία moxifloxacin, η οποία ανήκει σε μια ομάδα αντιβιοτικών που ονομάζονται φθοροκινολόνες. Το OCTEGRA δρα καταστρέφοντας βακτήρια που προκαλούν λοιμώξεις εάν αυτές προκαλούνται από βακτήρια ευαίσθητα στη moxifloxacin.

Η χρήση του OCTEGRA είναι για ενήλικες για τη θεραπεία των παρακάτω βακτηριακών λοιμώξεων:

- Λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία) αποκτηθείσα εκτός νοσοκομείου
- Λοιμώξεις του δέρματος και των δερματικών δομών

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ OCTEGRA

Συμβουλευτείτε το γιατρό σας αν δεν είσατε σίγουροι ότι ανήκετε στην κατηγορία ασθενών που περιγράφεται παρακάτω.

Μη χρησιμοποιήσετε το OCTEGRA

- Εάν έχετε κάποια αλλεργία (εάν έχετε υπερευαισθησία) στη δραστική ουσία moxifloxacin, σε κάποια άλλη αντιβακτηριακή κινολόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του OCTEGRA (δείτε παράγραφο 6. Λοιπές πληροφορίες)
- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε
- Εάν είστε παιδί ή έφηβος σε ανάπτυξη
- Εάν έχετε ιστορικό παθήσεως των τενόντων ή δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη θεραπεία με κινολόνες (βλ. παρ. Προσέξτε ιδιαίτερα... και 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες)

- Εάν έχετε εκ γενετής ή είχατε εμφανίσει συγκεκριμένες παθολογικές μεταβολές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ, ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς), επηρεασμένες τιμές του άλατος στο αίμα, ιδιαίτερα χαμηλές συγκεντρώσεις καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία) που επί του παρόντος δεν έχουν αποκατασταθεί με θεραπεία
- εάν έχετε πολύ αργό καρδιακό ρυθμό (βραδυκαρδία)
- εάν έχετε αδύναμη καρδιά (καρδιακή ανεπάρκεια)
- εάν έχετε ιστορικό διαταραχής του καρδιακού ρυθμού (αρρυθμίες)
εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που συντελούν σε συγκεκριμένες παθολογικές μεταβολές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (δείτε παράγραφο Λήψη άλλων φαρμάκων)
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική πάθηση ή ηπατικά ένζυμα (τρανσαμινάσες) που είναι 5 φορές υψηλότερα από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το OCTEGRA

Πριν λάβετε OCTEGRA για πρώτη φορά

- Το OCTEGRA μπορεί προσωρινά να μεταβάλλει το ηλεκτροκαρδιογράφημά σας, το οποίο μπορεί πολύ σπάνια να οδηγήσει σε επικίνδυνες για τη ζωή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Εάν είστε γυναίκα ή ηλικιωμένος, μπορεί να είστε πιο ευαίσθητοι στις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές.. Εάν η μεταφορά αίματος στον καρδιακό μυ έχει βλάβη, συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν λάβετε OCTEGRA γιατί αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διαταραχών του καρδιακού ρυθμού.
- Αν επι του παρόντος λαμβάνετε κάποιο φάρμακο το οποίο μειώνει τα επίπεδα καλίου στο αίμα, συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν πάρετε OCTEGRA γιατί αυτό μπορεί να αυξήσει τις διαταραχές του καρδιακού ρυθμού..
- Αν αισθανθείτε αίσθημα παλμών ή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να σταματήσετε τη λήψη του OCTEGRA και να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Εάν υποφέρετε από επιληψία ή μια κατάσταση που μπορεί να σας προκαλέσει σπασμούς, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως πριν πάρετε το OCTEGRA.
- Εάν πάσχετε από μυασθένεια gravis, η χρήση του OCTEGRA μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της πάθησής σας. Αν νομίζετε ότι κάτι τέτοιο σας συμβαίνει συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.
- Εάν εσείς ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας έχετε /έχει έλλειψη της γλυκόζης -6 φωσφορο δεϋδρογενάσης (μια σπάνια κληρονομική πάθηση), ενημερώστε το γιατρό σας, ο οποίος θα σας συμβουλέψει κατά πόσο το OCTEGRA είναι κατάλληλο για εσάς.

Όταν λαμβάνετε OCTEGRA

- Ο κίνδυνος καρδιακών επιπλοκών μπορεί να αυξηθεί με τη δόση και την ταχύτητα της έγχυσης στη φλέβα..
- Το OCTEGRA πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια (στη φλέβα) μόνο, και δε θα πρέπει να χορηγείται σε αρτηρία.
- Υπάρχει μια σπάνια περίπτωση να συμβεί μια σοβαρή, ξαφνική αλλεργική αντίδραση (αντίδραση αναφυλαξίας / σοκ) ακόμα και με την πρώτη δόση, συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν σφίξιμο στο στήθος, αίσθημα ζάλης, αίσθημα ασθένειας ή λιποθυμίας, ή ορθοστατική ζάλη. Εάν συμβεί αυτό , η θεραπεία με διάλυμα έγχυσης OCTEGRA πρέπει να σταματήσει αμέσως.
- Το OCTEGRA μπορεί να προκαλέσει ταχεία και σοβαρή ηπατική φλεγμονή που θα μπορούσε να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (συμπερ. θανατηφόρων περιπτώσεων βλ. παρ. 4 *Πιθανές Ανεπιθύμητες ενέργειες*). Παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας πριν συνεχίσετε τη θεραπεία, εάν ξαφνικά αρχίσετε να αισθάνεστε κακουχία ή παρατηρήσετε κιτρίνισμα του λευκού μέρους των ματιών, σκούρα ούρα, φαγούρα του δέρματος, τάση αιμορραγίας ή διαταραχές στη σκέψη ή αγρυπνία..
- Εάν εμφανίσετε δερματική αντίδραση ή φουσκάλες και /ή ξεφλούδισμα του δέρματος και / ή βλεννογονικές αντιδράσεις (βλ. παρ.4.4 *ανεπιθύμητες ενέργειες*), επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας πριν συνεχίσετε τη θεραπεία.

- Μπορεί να εκδηλωθεί διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήψη αντιβιοτικών συμπεριλαμβανομένου του OCTEGRA. Αν το σύμπτωμα γίνει σοβαρό ή επιμένει ή παρατηρήσετε αίμα ή βλέννη στα κόπρανα θα πρέπει να διακόψετε αμέσως την λήψη του OCTEGRA και να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Σε αυτή την περίπτωση, δε θα πρέπει να λαμβάνετε φάρμακα που σταματούν ή καθυστερούν την κινητικότητα του εντέρου.
- Εάν είστε ηλικιωμένοι με ήδη υπάρχον πρόβλημα στα νεφρά φροντίστε ώστε να διατηρήσετε μια επαρκή λήψη υγρών διότι λόγω της αφυδάτωσης μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας.
- Το OCTEGRA μπορεί περιστασιακά να προκαλέσει πόνο και φλεγμονή στους τένοντες, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ή αν βρίσκεστε σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Στα πρώτα σημάδια πόνου ή φλεγμονής θα πρέπει να σταματήσετε τη λήψη του OCTEGRA, να ξεκουράσετε το προσβεβλημένο μέλος και να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.
- Αν επηρεαστεί η όρασή σας ή αν έχετε κάποια άλλη ενόχληση στα μάτια κατά τη διάρκεια λήψης του OCTEGRA, συμβουλευτείτε έναν οφθαλμίατρο αμέσως.
- Τα αντιβιοτικά κινολόνες μπορεί να κάνουν το δέρμα σας πιο ευαίσθητο στο φως ή στις υπεριώδεις ακτίνες (UV). Θα πρέπει να αποφεύγετε την παρατεταμένη έκθεση στο φως του ήλιου ή σε δυνατό φως του ήλιου και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε κρεβάτια με λάμπες τεχνητού μαυρίσματος ή κάποια άλλη λάμπα υπεριώδους ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια λήψης του OCTEGRA.
- Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για τη διαδοχική χρήση ενδοφλέβιου / από του στόματος OCTEGRA για τη θεραπεία λοίμωξης των πνευμόνων (πνευμονία) αποκτηθείσα εκτός του νοσοκομείου.
- Η δραστηριότητα του OCTEGRA δεν έχει τεκμηριωθεί για τη θεραπεία σε σοβαρά εγκαύματα, λοιμώξεις του εν τω βάθει ιστού, μείζονα πυώδη έλκη (αποστήματα) και λοιμώξεις διαβητικού ποδιού με οστεομυελίτιδα (λοιμώξεις του μυελού των οστών)

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε ή εάν πρόσφατα έχετε λάβει άλλα φάρμακα εκτός του OCTEGRA, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Σχετικά με το OCTEGRA ενημερωθείτε για τα παρακάτω:

- Εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την καρδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με OCTEGRA, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μεταβολής του καρδιακού ρυθμού. Συνεπώς, μη λαμβάνετε τα παρακάτω φάρμακα κατά τη διάρκεια θεραπείας με OCTEGRA: Φάρμακα που ανήκουν στην ονομαζόμενη ομάδα των αντι αρρυθμικών (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπιραμίδη, αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη), νευροληπτικά (π.χ. φενοδιαζίνες, πιμοζίδη, σερτιντόλη, αλοπεριδόλη, σουλτοπρίδη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κάποια αντιμικροβιακά (π.χ. σπαρφλοξασίνη, ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη, πενταμιδίνη, ανθελονοσιακά ιδιαίτερα η αλοφαντρίνη), κάποια αντιισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), και άλλα φάρμακα (π.χ. σιζαπρίδη, ενδοφλέβια βινκαμίνη, μπεπριδίνη και ντιφεμανίλη).
- Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα ή να προκαλέσουν αργό καρδιακό σφυγμό γιατί αυτά μπορεί επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο σοβαρών διαταραχών του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια λήψης του OCTEGRA
- Εάν επί του παρόντος λαμβάνετε από του στόματος αντι-πηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη), μπορεί να είναι απαραίτητο ο γιατρός σας να ελέγξει το χρόνο πήξης του αίματός σας.

Λήψη του OCTEGRA με τροφές και ποτά

Η επίδραση του OCTEGRA δεν επηρεάζεται από το φαγητό συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοκομικών προϊόντων.

Κύηση και θηλασμός

Να μην λαμβάνετε OCTEGRA εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

Συμβουλευτείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το OCTEGRA μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή ελαφρύ κεφάλι ή μπορεί να λιποθυμήσετε για σύντομο χρονικό διάστημα. Εάν κάτι τέτοιο σας συμβεί μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές.

Σημαντική πληροφορία για κάποια από τα συστατικά του OCTEGRA

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 787 mg (περίπου 34mmol) νάτριο ανά δόση. Εάν βρίσκεστε σε δίαιτα ελεγχόμενη σε αλάτι, παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ OCTEGRA

Το OCTEGRA θα πρέπει πάντα να δίνεται από γιατρό ή νοσηλευτικό προσωπικό.

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες είναι μια φιάλη **σάκος** πολυολεφίνης μια φορά την ημέρα.

Το OCTEGRA διάλυμα για έγχυση είναι για ενδοφλέβια χρήση. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διαβεβαιώσει ότι η έγχυση χορηγείται σε σταθερή διάρκεια ροής πάνω από 60 λεπτά.

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος ή σε ασθενείς με προβλήματα των νεφρών.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη διάρκεια της θεραπείας σας με OCTEGRA. Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία σας με OCTEGRA διάλυμα για έγχυση και μετά να συνεχίσει τη θεραπεία με OCTEGRA δισκία.

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον τύπο της λοίμωξης και το κατά πόσο καλά ανταποκρίνεστε στη θεραπεία, αλλά οι συνιστώμενες διάρκειες για τη χρήση του OCTEGRA είναι:

- Λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία) αποκτηθείσα εκτός του νοσοκομείου 7 - 14 ημέρες
Οι περισσότεροι ασθενείς με πνευμονία μετέβησαν σε από του στόματος θεραπεία μέσα σε 4 ημέρες.
- Λοιμώξεις του δέρματος και των δερματικών δομών 7 - 21 ημέρες
Για τους ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των δερματικών δομών η μέση διάρκεια ενδοφλέβιας θεραπείας ήταν περίπου 6 ημέρες και ο μέσος όρος της συνολικής θεραπείας (έγχυση με ακολουθούμενη από δισκία) ήταν 13 ημέρες.

Είναι σημαντικό να ολοκληρώνετε τον κύκλο της θεραπείας, ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα μετά από μερικές ημέρες. Εάν διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου νωρίτερα, μπορεί η λοίμωξη να μην θεραπευτεί πλήρως, η λοίμωξη μπορεί να υποτροπιάσει ή η κατάστασή σας μπορεί να επιδεινωθεί, και μπορεί επίσης να δημιουργήσετε βακτηριακή αντοχή στο αντιβιοτικό.

Δε θα πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση και διάρκεια της θεραπείας (βλ. παρ.2 *Πριν λάβετε OCTEGRA...Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται*).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση OCTEGRA από την κανονική

Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να έχετε λάβει περισσότερο OCTEGRA, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.

Εάν παραλείψετε τη δόση του OCTEGRA

Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να παραλείψατε μια δόση OCTEGRA, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.

Εάν σταματήσετε τη λήψη του OCTEGRA

Εάν η θεραπεία με αυτό το φάρμακο σταματήσει νωρίτερα, μπορεί να μην ολοκληρωθεί η θεραπεία της λοίμωξής σας. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας σε περίπτωση που επιθυμείτε τη διακοπή της θεραπείας, με OCTEGRA διάλυμα για έγχυση ή OCTEGRA δισκία, πριν το τέλος της θεραπείας σας.

Αν έχετε άλλες απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, το OCTEGRA μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δε συμβαίνουν σε όλους.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με OCTEGRA. Η συχνότητα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναγράφονται παρακάτω καθορίζεται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο κανόνα:

Πολύ συνήθεις: επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες

Συνήθεις: επηρεάζουν από 1 έως 10 χρήστες στους 100

Ασυνήθεις: επηρεάζουν από 1 έως 10 χρήστες στους 1,000

Σπάνιες: επηρεάζουν από 1 έως 10 χρήστες στους 10,000

Πολύ σπάνιες: Επηρεάζουν λιγότερους από 1 χρήστη στους 10,000

Άγνωστες: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

Λοιμώξεις

Συνήθεις: Λοιμώξεις προκαλούμενες από ανθεκτικά βακτήρια ή μύκητες π.χ. στοματικές και κολπικές λοιμώξεις προκαλούμενες από Candida

Αιμοποιητικό και Λεμφικό σύστημα

Ασυνήθεις: Χαμηλός αριθμός των ερυθρών κυττάρων, χαμηλός αριθμός των λευκών κυττάρων, χαμηλός αριθμός των ειδικών λευκών κυττάρων του αίματος (ουδετερόφιλα), μείωση ή αύξηση των ειδικών κυττάρων του αίματος που είναι απαραίτητα για την πήξη του αίματος, αύξηση των ειδικών λευκών κυττάρων του αίματος (ιωσηνόφιλα), μείωση της πήξης του αίματος.

Πολύ σπάνιες: Αύξηση της πήξης του αίματος

Αλλεργικές Αντιδράσεις

Ασυνήθεις: Αλλεργική αντίδραση

Σπάνιες: Σοβαρή, αιφνίδια γενικευμένη αλλεργική αντίδραση συμπεριλαμβανομένου πολύ σπάνια απειλητικού για τη ζωή σοκ (π.χ. δυσκολία στην αναπνοή, μείωση της αρτηριακής πίεσης, ταχυπαλμία), οίδημα (συμπερ. οίδηματος των αεραγωγών πιθανώς απειλητικό για τη ζωή)

Μεταβολές σε Εργαστηριακά ευρήματα

Ασυνήθεις: Αύξηση των λιπιδίων του αίματος (λίπη)

Σπάνιες: Αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, αύξηση του ουρικού οξέος του αίματος

Ψυχιατρικές Επιδράσεις

Ασυνήθεις: Ανησυχία, νευρικότητα / ταραχή

Σπάνιες: Συναισθηματική αστάθεια, κατάθλιψη (η οποία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις οδηγεί σε επικίνδυνη για τον εαυτό συμπεριφορά), παραισθήσεις

Πολύ σπάνιες: αίσθημα αποπροσωποποίησης (να μην είναι κάποιος ο εαυτός του), παραφροσύνη (που μπορεί να οδηγήσει πιθανώς σε επικίνδυνη για τον εαυτό συμπεριφορά)

Νευρικό Σύστημα

Συνήθειες:	κεφαλαλγία, ζάλη
Ασυνήθειες:	αίσθημα μυρμηκίασης (μούδιασμα) και / ή αιμωδία, μεταβολές στη γεύση (σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις απώλεια της γεύσης), σύγχυση και αποπροσανατολισμός, προβλήματα στον ύπνο (επικρατέστερα αϋπνία), τρέμουλο, αίσθημα ζάλης (στροβιλισμός ή πτώση), υπνηλία
Σπάνιες:	διαταραχή της αίσθησης του δέρματος, μεταβολές στην όσφρηση (συμπερ. απώλεια όσφρησης), παράξενα όνειρα, διαταραχή της ισορροπίας, και ανεπαρκής συγχρονισμός (λόγω της ζάλης), σπασμοί, διαταραχή της συγκέντρωσης, διαταραχή του λόγου, μερική ή ολική απώλεια της μνήμης
Πολύ σπάνιες:	αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος

Οφθαλμός

Ασυνήθειες:	οπτικές διαταραχές, συμπερ. διπλής και θολής όρασης
-------------	---

Αυτί

Σπάνιες:	κωδωνισμός / θόρυβος στα αυτιά
----------	--------------------------------

Καρδιοαγγειακό Σύστημα

Συνήθειες:	Ευδιάκριτη μεταβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα) σε ασθενείς με μειωμένο κάλιο στο αίμα
Ασυνήθειες:	Ευδιάκριτη μεταβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα), ταχυπαλμία, ακανόνιστοι και γρήγοροι καρδιακοί παλμοί, σοβαρές καρδιακές διαταραχές του ρυθμού, στηθάγχη, έξαψη
Σπάνιες:	Παθολογικά γρήγορη καρδιακή συχνότητα, λιποθυμία, υψηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλή αρτηριακή πίεση
Πολύ σπάνιες:	Μη προσδιοριζόμενοι παθολογικοί καρδιακοί ρυθμοί, ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί (Torsade de Pointes), διακοπή του καρδιακού παλμού (βλ. παρ.2 <i>Πρίν λάβετε OCTEGRA..</i>)

Αναπνευστικό σύστημα

Ασυνήθειες:	Δυσκολία στην αναπνοή συμπερ. ασθματικών καταστάσεων
-------------	--

Γαστρεντερικό Σύστημα

Συνήθειες:	Ναυτία, έμετος, στομαχικός και κοιλιακός πόνος, διάρροια
Ασυνήθειες:	απώλεια όρεξης, αέρια και δυσκοιλιότητα, αναστάτωση του στομάχου (δυσπεψία / καούρα), φλεγμονή του στομάχου, αύξηση των ειδικών ενζύμων της πέψης στο αίμα (αμυλάση)
Σπάνιες:	δυσκολία στην κατάποση, φλεγμονή του στόματος, σοβαρή διάρροια που περιέχει αίμα και / ή βλένη (αντιβιοτικά συνδεδεμένη κολίτιδα συμπερ. ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα), η οποία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθεί σε επιπλοκές που είναι απειλητικές για τη ζωή

Ήπαρ

Συνήθειες:	Αύξηση των ειδικών ηπατικών ενζύμων στο αίμα (τρανσαμινάσες)
Ασυνήθειες:	διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (συμπερ. αύξηση ενός ειδικού ηπατικού ενζύμου στο αίμα (LDH)), αύξηση της χολερυθρίνης στο αίμα, αύξηση των ειδικών ηπατικών ενζύμων στο αίμα (γ-GT και / ή αλκαλική φωσφατάση)
Σπάνιες:	ίκτερος (κιτρίνισμα του λευκού μέρους των ματιών ή του δέρματος), φλεγμονή στο ήπαρ
Πολύ σπάνιες:	οξεία φλεγμονή στο ήπαρ που πιθανώς να οδηγεί σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια (συμπερ. θανατηφόρων περιπτώσεων)

Δέρμα

Ασυνήθειες: κνησμός, εξάνθημα, δερματική κνίδωση, ξηροδερμία
Πολύ σπάνιες: Μεταβολές του δέρματος και των βλεννογονικών μεμβρανών (επώδυνες φυσαλίδες σε στόμα / μύτη ή σε πεός / κόλπο), πιθανώς απειλητικού για τη ζωή (Stevens - Johnson σύνδρομο, τοξική επιδερμική νεκρόλυση)

Μυϊκό σύστημα και σύστημα των αρθρώσεων

Ασυνήθειες: πόνος των αρθρώσεων, μυϊκός πόνος
Σπάνιες: πόνος και οίδημα των τενόντων (τενοντίτιδα), μυϊκές κράμπες, μυϊκές συσπάσεις
Πολύ σπάνιες: ρήξη των τενόντων, φλεγμονή των αρθρώσεων, μυϊκή ακαμψία, επιδείνωση των συμπτωμάτων της μυασθένιας gravis.

Νεφρά

Ασυνήθειες: αφυδάτωση
Σπάνιες: βλάβη των νεφρών (συμπερ. αύξησης των ειδικών εργαστηριακών αποτελεσμάτων των νεφρών, όπως η ουρία και η κρεατινίνη), νεφρική ανεπάρκεια

Γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασυνήθειες: αίσθημα ασθένειας (κυρίως αδυναμία ή αίσθημα κούρασης), άλγη και πόνοι όπως πλάτης, θώρακα, πόνοι πνευλικής χώρας και άκρων, εφίδρωση
Σπάνιες: οίδημα (των χεριών, ποδιών, αστραγάλων, χειλιών, στόματος, λάρυγγα)

Σημείο έγχυσης

Συνήθειες: πόνος ή φλεγμονή στο σημείο έγχυσης
Ασυνήθειες: φλεγμονή της φλέβας

Τα παρακάτω συμπτώματα έχουν παρατηρηθεί συχνότερα σε ασθενείς με ενδοφλέβια θεραπεία:

Συνήθειες: Αύξηση ενός ειδικού ηπατικού ενζύμου στο αίμα (γ-GT)
Ασυνήθειες: Παθολογικά γρήγορη καρδιακή συχνότητα, χαμηλή αρτηριακή πίεση, οίδημα (των χεριών, ποδιών, αστραγάλων, χειλιών, στόματος, λάρυγγα), σοβαρή διάρροια που περιέχει αίμα και / ή βλένη (αντιβιοτικά σχετιζόμενη κολίτιδα) η οποία σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθεί σε επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή, σπασμοί, παραισθήσεις, βλάβη των νεφρών (συμπεριλαμβανομένης αύξησης των ειδικών εργαστηριακών αποτελεσμάτων των νεφρών όπως η ουρία και η κρεατινίνη), ηπατική ανεπάρκεια.

Επιπλέον, έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες περιπτώσεις των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί μετά από θεραπεία με άλλες αντιβιοτικές κινολόνες που μπορεί επίσης να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με OCTEGRA: παροδική απώλεια της όρασης, αύξηση των επιπέδων νατρίου στο αίμα, αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, αύξηση της αποδόμησης των ερυθρών κυττάρων του αίματος, μυϊκές αντιδράσεις με καταστροφή μυϊκών κυττάρων, αύξηση της ευαισθησίας του δέρματος στο φως του ήλιου ή σε υπεριώδεις ακτίνες (UV).

Αν αισθάνεστε ότι υποφέρετε από κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ειδικά αν κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται σε αυτό το φύλλο οδηγιών, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας αμέσως ώστε να έχετε μια συμβουλή πριν την επόμενη δόση.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ OCTEGRA

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη χρησιμοποιείτε το OCTEGRA μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα της φιάλης και του σάκου πολυολεφίνης και στο κουτί συσκευασίας.

Μην το ψύχετε ή καταψύχετε.

Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα και / ή τη διάλυση

Αυτό το προϊόν είναι μόνο μιας χρήσεως. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Μπορεί να σχηματιστεί ίζημα κατά τη φύλαξη σε δροσερή θερμοκρασία, το οποίο επαναδιαλύεται σε θερμοκρασία δωματίου.

Να μην χρησιμοποιείται εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια ή αν το διάλυμα είναι θολό.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πως να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το OCTEGRA

- Η δραστική ουσία είναι η Moxifloxacin. Κάθε φιάλη ή σάκος πολυολεφίνης περιέχει 400 mg μοξιφλοξασίνη (ως υδροχλωρική). 1 ml περιέχει 1.6 mg moxifloxacin (ως υδροχλωρική).
- Τα υπόλοιπα έκδοχα είναι: Sodium chloride, hydrochloric acid (για ρύθμιση του pH), sodium hydroxide (για ρύθμιση του pH) και water for injections

Εμφάνιση του OCTEGRA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το OCTEGRA είναι ένα διαφανές, κίτρινο διάλυμα για έγχυση.

Το OCTEGRA συσκευάζεται σε κουτί που περιέχει γυάλινο φιαλίδιο 250 ml με πόμα από χλωροβουτυλιομένο καουτσούκ. Το γυάλινο φιαλίδιο είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 1 και 5 φιαλών.

Το OCTEGRA συσκευάζεται σε κουτιά με σάκους πολυολεφίνης με στόμιο από πολυπροπυλένιο σφραγισμένο μέσα σε φύλλο αλουμινίου. Διαθέσιμη συσκευασία των 250 ml σε κουτιά των 5 και 12 σάκων.

Μπορεί να μην είναι διαθέσιμες στην αγορά όλες οι συσκευασίες

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

[Βλ. Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

:Αυστρία	Octegra
Βέλγιο:	Proflox
Γαλλία:	Octegra
Γερμανία:	Octegra

Ελλάδα:	Octegra
Λουξεμβούργο:	Proflox
Ολλανδία:	Octegra
Πορτογαλία:	Proflox

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/YYYY}.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Οι παρακάτω πληροφορίες απευθύνονται μόνο σε ιατρούς ή σε νοσηλευτικό προσωπικό:

Το OCTEGRA διάλυμα για έγχυση μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενός σωλήνα σχήματος T μαζί με τα παρακάτω διαλύματα:

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 OCTEGRA διάλυμα για έγχυση δε θα πρέπει να εγχύεται παράλληλα με άλλα φάρμακα.

Τα παρακάτω διαλύματα είχαν ασυμβατότητα με το OCTEGRA διάλυμα για έγχυση:

Sodium chloride 10% και 20% διαλύματα,

Sodium bicarbonate 4.2% και 8.4% διαλύματα